

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 0,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg варениклин (varenicline) (като тартрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка с размери 4 mm x 8 mm

Бели, с формата на капсула, двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “СНХ 0.5” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

СНАМРІХ е показан за спиране на тютюнопушенето при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 1 mg варениклин два пъти дневно, предшествана от 1-седмичен курс на титриране, както следва:

Ден 1 – 3:	0,5 mg веднъж дневно
Ден 4 – 7:	0,5 mg два пъти дневно
Ден 8 – край на лечението:	1 mg два пъти дневно

Пациентът трябва да определи дата за спиране на тютюнопушенето. Приемът на СНАМРІХ трябва обичайно да започне 1-2 седмици преди тази дата (вж. точка 5.1). Пациентите трябва да бъдат лекувани с СНАМРІХ 12 седмици.

При пациенти, които са спрели успешно тютюнопушенето в края на 12-те седмици, може да се има предвид допълнителен 12-седмичен курс на лечение с СНАМРІХ по 1 mg два пъти дневно за трайност на въздържанието (вж. точка 5.1).

При пациенти, които не са в състояние или не желаят рязко да спрат тютюнопушенето, трябва да се обмисли постепенен подход за отказ от тютюнопушене с СНАМРІХ. Пациентите трябва да намалят тютюнопушенето през първите 12 седмици от лечението и да се откажат от тютюнопушенето до края на този период на лечение. След това трябва да продължат да приемат СНАМРІХ още 12 седмици за общо 24 седмици лечение (вж. точка 5.1).

Пациентите, мотивирани да се откажат и неуспели да спрат тютюнопушенето при предходно лечение с СНАМРІХ, или възобновили тютюнопушенето след лечението, могат да имат полза от друг опит за спиране на тютюнопушенето с СНАМРІХ (вж. точка 5.1).

Дозата може да се понижи временно или трайно до 0,5 mg два пъти дневно при пациенти, които не могат да понесат нежеланите реакции на СНАМРІХ.

При лечението за отказване от тютюнопушенето рискът от възобновяване на тютюнопушенето е повишен в периода, непосредствено след края на лечението. При пациенти с висок риск от възобновяване на тютюнопушенето може да се има предвид постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Тъй като при пациентите в старческа възраст вероятността за намалена бъбречна функция е по-голяма, предписващите лекари трябва да имат предвид бъбречния статус на пациента в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко (изчислен креатининов клирънс > 50 ml/min и ≤ 80 ml/min) до умерено (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и ≤ 50 ml/min) бъбречно увреждане.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, които не могат да понесат нежеланите реакции, дозировката може да бъде намалена на 1 mg веднъж дневно.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) препоръчителната доза СНАМРІХ е 1 mg веднъж дневно. Началният прием трябва да бъде 0,5 mg веднъж дневно за първите 3 дни, след което да се увеличи на 1 mg веднъж дневно. Поради недостатъчен клиничен опит с СНАМРІХ при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, лечението не се препоръчва при тази популация от пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на СНАМРІХ при деца или юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировка.

Начин на приложение

СНАМРІХ е за перорално приложение и таблетките трябва да се поглъщат цели с вода. СНАМРІХ може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефект от спиране на тютюнопушенето

Физиологичните промени в резултат на спиране на тютюнопушенето, със или без лечение с СНАМРІХ, могат да променят фармакокинетиката и фармакодинамиката на някои лекарствени продукти, поради което да е необходима корекция на дозировката (примерите включват теофилин, варфарин и инсулин). Тъй като тютюнопушенето индуцира СYP1A2, спирането на тютюнопушенето може да доведе до нарастване на плазмените нива на субстрати на СYP1A2.

Невропсихични симптоми

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за промени в поведението или мисленето, тревожност, психоза, променливо настроение, агресивно поведение, депресия, суицидна идеация и поведение и опити за самоубийство при пациенти, опитващи се да спрат тютюнопушенето с CHAMPIX.

Проведено е голямо, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество и с плацебо проучване за сравняване на риска от сериозни невропсихични събития при пациенти със и без анамнеза за психично разстройство, лекувани за отказване от тютюнопушене с варениклин, бупропион, пластир за никотин-заместителна терапия (NRT) или плацебо. Първичната крайна точка за безопасност е съставна, включваща невропсихични нежелани събития, съобщени при постмаркетинговия опит.

Употребата на варениклин при пациенти със или без анамнеза за психично разстройство не е свързана с увеличен риск от сериозни невропсихични нежелани събития при съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1 **Фармакодинамични свойства - Проучване при участници със и без анамнеза за психично нарушение**).

Депресивното настроение, рядко включващо суицидна идеация и опит за самоубийство, може да бъде симптом на никотиновото отнемане.

Клиницистите трябва да имат предвид възможната поява на сериозни невропсихични симптоми при пациенти, опитващи се да прекратят тютюнопушенето със или без лечение. Ако по време на лечение с варениклин се появят сериозни невропсихични симптоми, пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на варениклин и да се свържат с медицински специалист за преоценка на лечението.

Анамнеза за психични нарушения

Спирането на тютюнопушенето със или без фармакотерапия се свързва с обостряне на подлежащо психично заболяване (напр. депресия).

При проучванията за отказване от тютюнопушене с CHAMPIX са събрани данни при пациенти с анамнеза за психични нарушения (вж. точка 5.1).

В клинично проучване за спиране на тютюнопушенето невропсихични нежелани събития са докладвани по-често при пациентите с анамнеза за психични нарушения в сравнение с тези без анамнеза за психични нарушения, независимо от лечението (вж. точка 5.1).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за психично заболяване, като в тези случаи пациентите трябва да бъдат съветвани по подходящ начин.

Припадъци

По време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит са получени съобщения за припадъци при пациенти, лекувани с CHAMPIX, с или без анамнеза за припадъци. CHAMPIX трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално биха могли да понижат гърчовия праг.

Спиране на лечението

В края на лечението спирането на CHAMPIX е било свързано с повишена раздразнителност, желание за пушене, депресия и/или безсъние при до 3% от пациентите. Предписващият лекар трябва съответно да информира пациента и да обсъди или да има предвид необходимостта от постепенно намаляване на дозата.

Сърдечно-съдови събития

Пациентите, приемащи СНАМРІХ, трябва да бъдат инструктирани да информират своя лекар при поява на нови или влошаване на съществуващи сърдечно-съдови симптоми и да потърсят веднага медицинска помощ, ако изпитат признаци и симптоми на миокарден инфаркт или инсулт (вж. точка 5.1).

Реакции на свръхчувствителност

Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, при пациенти, лекувани с варениклин. Клиничните белези са включвали подуване на лицето, устата (езика, устните и венците), шията (гърлото и ларинкса) и крайниците. Има редки съобщения за животозастрашаващ ангиоедем, налагащ спешна медицинска помощ, поради нарушение на дишането. Пациенти с тези симптоми трябва да прекратят лечението с варениклин и незабавно да се свържат с медицински специалист.

Кожни реакции

Има също постмаркетингови съобщения за редки, но тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, при пациенти, приемащи варениклин. Тъй като тези кожни реакции могат да са животозастрашаващи, пациентите трябва да прекратят лечението при първия признак на обрив или кожна реакция и незабавно да се свържат с медицински специалист.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на характеристиките на варениклин и клиничния опит до момента СНАМРІХ няма клинично значими лекарствени взаимодействия. Не се препоръчва корекция на дозировката на СНАМРІХ или едновременно прилаганите лекарствени продукти, изброени по-долу.

In vitro проучвания показват, че е малко вероятно варениклин да промени фармакокинетиката на съединения, метаболизиращи предимно чрез цитохром Р450 ензими.

Освен това, тъй като метаболизмът на варениклин представлява по-малко от 10% от неговия клирънс, малко вероятно е активни вещества, за които е известно, че взаимодействат със системата цитохром Р450, да променят фармакокинетиката на варениклин (вж. точка 5.2) и по тази причина не се изисква корекция на дозата на СНАМРІХ.

In vitro проучвания демонстрират, че варениклин в терапевтични концентрации не инхибира бъбречните транспортни протеини при човек. По тази причина е малко вероятно активни вещества, които се излъчват чрез бъбречна секреция (напр. метформин – вж. по-долу), да бъдат повлияни от варениклин.

Метформин

Варениклин не повлиява фармакокинетиката на метформин. Метформин няма ефект върху фармакокинетиката на варениклин.

Циметидин

Едновременното приложение на циметидин и варениклин повишава системната експозиция на варениклин с 29% поради понижаване на бъбречния клирънс на варениклин. На базата на едновременното приложение с циметидин при пациенти с нормална бъбречна функция, или при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, не се препоръчва корекция на дозата. При пациенти с тежко бъбречно увреждане едновременното приложение на циметидин и варениклин трябва да се избягва.

Дигоксин

Варениклин не променя фармакокинетиката в стационарно състояние на дигоксин.

Варфарин

Варениклин не променя фармакокинетиката на варфарин. Протромбиновото време (INR) не се засяга от варениклин. Спирането на тютюнопушенето само по себе си може да доведе до промени във фармакокинетиката на варфарин (вж. точка 4.4).

Алкохол

Има ограничени клинични данни за каквото и да е възможно взаимодействие между алкохол и варениклин. Данни от постмаркетинговия опит съобщават за повишени интоксикаращи ефекти на алкохола при пациенти, лекувани с варениклин. Причинно-следствената връзка между тези събития и варениклин не е установена.

Употреба заедно с друго лечение за спиране на тютюнопушенето

Бупропион

Варениклин не промени фармакокинетиката в стационарно състояние на бупропион.

Никотин заместителна терапия (NRT)

Когато варениклин и трансдермална NRT са били приложени едновременно при пушачи за 12 дни, е имало статистически значимо понижение на средното систолно кръвно налягане (средно 2,6 mmHg), измерено през последния ден на проучването. В това проучване честотата на гадене, главоболие, повръщане, замаяване, диспепсия и умора е била по-голяма при комбинацията, отколкото при NRT самостоятелно.

Безопасността и ефикасността на CHAMPIX в комбинация с други средства за спиране на тютюнопушенето не са проучени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, причинена от варениклин (вж. точка 5.1).

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на варениклин по време на бременност (вж. точка 5.1).

Кърмене

Не е известно дали варениклин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни предполагат, че варениклин се екскретира в млякото. Решение дали да бъде продължено/прекъснато кърменето, или да бъде продължено/прекъснато лечението с CHAMPIX, трябва да бъде взето при отчитане на ползата от кърмене за детето и ползата от лечение с CHAMPIX за жената.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на варениклин върху фертилитета.

Неклиничните данни, основани на стандартните проучвания върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, не показват риск при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

СНАМРІХ повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. СНАМРІХ може да причини замайване и сънливост и по този начин да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират, да не работят със сложни машини и да не участват в други потенциално опасни дейности, докато стане ясно дали този лекарствен продукт влияе на способността им да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Спирането на тютюнопушенето със или без лечение е свързано с различни симптоми. Например, при пациенти, които се опитват да спират тютюнопушенето, са съобщавани дисфорично или потиснато настроение; безсъние, раздразнителност, чувство на неудовлетвореност или гняв; тревожност; затруднена концентрация; неспокойствие; понижена сърдечна честота; повишен апетит или наддаване на тегло. Нито в дизайна, нито в анализа на проучванията с СНАМРІХ не са правени опити за разграничаване на нежеланите реакции, свързани с лечението с проучваното лекарство, от такива, възможно свързани с отнемането на никотина. Нежеланите лекарствени реакции се основават на оценка на данните от проучвания преди пускането на пазара, фаза 2-3 и са актуализирани въз основа на сборни данни от 18 плацебо-контролирани проучвания, проведени преди и по време на постмаркетинговия период, включващи приблизително 5 000 пациенти, лекувани с варениклин.

При пациенти, лекувани с препоръчителната доза от 1 mg два пъти дневно след начален период на титриране, най-често съобщаваното нежелано събитие е било гадене (28,6%). В повечето случаи гадене е настъпвало в началото на терапевтичния период, било е леко до умерено по тежест и рядко е водело до прекъсване на лечението.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблицата по-долу всички нежелани реакции, които са настъпили с честота, по-голяма от плацебо, са изброени по системно-органен клас и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести	Назофарингит
Чести	Бронхит, синусит
Нечести	Гъбична инфекция, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Понижен брой на тромбоцитите
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Повишено тегло, понижен апетит, повишен апетит
Нечести	Хипергликемия
Редки	Захарен диабет, полидипсия

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Психични нарушения	
Много чести	Патологични сънища, безсъние
Нечести	Суицидна идеация, агресия, паническа реакция, патологично мислене, безпокойство, колебания в настроението, депресия*, тревожност*, халюцинации*, повишено либидо, понижено либидо
Редки	Психоза, сомнамбулизъм, патологично поведение, дисфория, брадифрения
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Сънливост, замайване, дисгеузия
Нечести	Припадъци, тремор, сънливост, хипоестезия
Редки	Мозъчно-съдов инцидент, хипертония, дизартрия, нарушена координация, хипогеузия, нарушение на циркадния ритъм на съня
Нарушения на очите	
Нечести	Конюнктивит, болки в очите
Редки	Скотом, промяна в цвета на склерите, мидриаза, фотофобия, миопия, повишена лакримация
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Нечести	Инфаркт на миокарда, стенокардия, тахикардия, палпитации, повишена сърдечна честота
Редки	Предсърдно мъждене, депресия на ST-сегмента в електрокардиограмата, понижена амплитуда на Т-вълната в електрокардиограмата
Съдови нарушения	
Нечести	Повишено кръвно налягане, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, кашлица
Нечести	Възпаление на горните дихателни пътища, конгестия на респираторния тракт, дисфония, алергичен ринит, дразнене в гърлото, конгестия на синусите, синдром на кашлица, свързана с горните дихателни пътища, ринорея
Редки	Ларингеална болка, хъркане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Чести	Гастро-езофагеална рефлуксна болест, повръщане, запек, диария, подуване на корема, коремна болка, зъбобол, диспепсия, флатуленция, сухота в устата
Нечести	Хематохезия, гастрит, промяна в режима на дефекация, оригване, афтозен стоматит, гингивална болка
Редки	Хематемеза, променени изпражнения, обложен език
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, сърбеж
Нечести	Еритем, акне, хиперхидроза, нощни изпотявания
Редки	Тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия, миалгия, болки в гърба
Нечести	Мускулни спазми, мускулноскелетна гръдна болка
Редки	Скованост на ставите, костохондрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Полакиурия, никтурия
Редки	Глюкозурия, полиурия

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Менорагия
Редки	Вагинално течение, сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Гръдна болка, уморяемост
Нечести	Гръден дискомфорт, грипозно заболяване, пирексия, астения, общо неразположение
Редки	Усещане за студ, киста
Изследвания	
Чести	Отклонения в чернодробни функционални тестове Отклонения в спермограмата, повишен С-реактивен протеин, намален калций в кръвта
*честотите са определени при постмаркетингово обсервационно кохортно проучване	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране в клинични проучвания преди разрешаване за употреба.

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени стандартни поддържащи мерки, както е необходимо.

Доказано е, че варениклин се диализира при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2), но липсва опит с диализа след предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система; Лекарства, използвани при нарушения, свързани с привикване; Лекарства, използвани при никотинова зависимост, АТС код: N07BA03

Механизъм на действие

Варениклин има висок афинитет и селективност на свързване към $\alpha 4\beta 2$ никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона, където действа като частичен агонист – съединение, което притежава едновременно агонистично действие с по-ниска от присъщата ефикасност на никотина и антагонистични действия в присъствието на никотин.

Електрофизиологични проучвания *in vitro* и невдохимични проучвания *in vivo* показват, че варениклин се свързва с $\alpha 4\beta 2$ никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона и стимулира рецептор-медирана активност, но в значително по-ниска степен от никотина. Никотинът се конкурира за същото място на свързване с човешкия $\alpha 4\beta 2$ nAChR (никотинов ацетилхолинов рецептор), към което варениклин има по-висок афинитет. Поради това варениклин може да блокира ефективно способността на никотина да активира напълно $\alpha 4\beta 2$

рецепторите и мезолимбичната допаминава система, невронният механизъм, стоящ в основата на затвърждаването на навика и усещането за удовлетворение при тютюнопушене. Варениклин е високо селективен и се свързва по-силно с рецепторния подтип $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0.15$ nM), отколкото с другите известни никотинови рецептори ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3,400$ nM) или с не-никотиновите рецептори и транспортни системи ($K_i > 1\mu\text{M}$ освен с 5-HT₃ рецепторите: $K_i=350$ nM).

Фармакодинамични ефекти

Ефикасността на СНАМРІХ за спиране на тютюнопушенето се дължи на частичното агонистично действие на варениклин на ниво $\alpha 4\beta 2$ никотинови рецептори, където свързването му произвежда ефект, достатъчен за облекчаване на симптомите на непреодолимо желание и на отнемане (агонистично действие), като едновременно води до намаляване на ефектите на удовлетворение от тютюнопушенето и затвърждаване на навика чрез предотвратяване на свързването на никотина с $\alpha 4\beta 2$ рецепторите (антагонистично действие).

Клинична ефикасност и безопасност

Вероятността за успех на терапиите за отказване от тютюнопушене е по-голяма при пациенти, които са мотивирани да спрат тютюнопушенето и, на които са осигурени допълнителен съвет и подкрепа.

Ефикасността на СНАМРІХ при спиране на тютюнопушенето е демонстрирана в 3 клинични проучвания, включващи хронични пушачи (≥ 10 цигари на ден). Две хиляди шестстотин и деветнадесет (2 619) пациенти са получавали 1 mg СНАМРІХ двукратно дневно (титрирани през първата седмица), 669 пациенти са получавали бупропион 150 mg двукратно дневно (също титрирани) и 684 пациенти са получавали плацебо.

Сравнителни клинични проучвания

Две идентични двойнослепи клинични проучвания са сравнили проспективно ефикасността на СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно), бупропион със забавено освобождаване (150 mg два пъти дневно) и плацебо за спиране на тютюнопушенето. В тези проучвания с продължителност 52 седмици пациентите са получавали лечение за 12 седмици, последвано от 40-седмична фаза без лечение.

Първична крайна точка на двете проучвания е била потвърдена с въглероден монооксид (CO), процентът на 4-седмичен непрекъснат отказ (4-week continuous quit rate - 4W-CQR) от седмица 9 до седмица 12. Първичната крайна точка за СНАМРІХ демонстрира статистическо превъзходство спрямо бупропион и плацебо.

След 40-седмичната фаза без лечение ключова вторична крайна точка за двете проучвания е била процентът на продължително въздържание (Continuous Abstinence - CA) на седмица 52. CA е дефинирана като частта от всички лекувани пациенти, които не са пушили (нито едно дръпване от цигара) от седмица 9 до седмица 52 и не са имали стойност на издишвания CO > 10 ppm.

Процентите на 4W-CQR (седмици 9 до 12) и CA (седмици 9 до 52) от проучвания 1 и 2 са включени в следващата таблица:

	Проучване 1 (n = 1022)		Проучване 2 (n = 1023)	
	4W CQR	СА Седм. 9-52	4W CQR	СА Седм. 9-52
СНАМРІХ	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Бупропион	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Плацебо	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Съотношение на шансовете СНАМРІХ спрямо плацебо	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Съотношение на шансовете СНАМРІХ спрямо бупропион	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Ефекти от тютюнопушенето като непреодолимо желание, отнемане и затвърждаване на навика, съобщавани от пациентите

В рамките и на двете проучвания 1 и 2 по време на активното лечение случаите на непреодолимо желание и отнемане са били значително намалени при пациенти, рандомизирани на СНАМРІХ в сравнение с плацебо. СНАМРІХ също потиска в значителна степен ефектите от затвърждаване на навика за тютюнопушене, които могат да поощрят пушаческото поведение при пациенти, които пушат по време на лечението, в сравнение с плацебо. Ефектът на варениклин върху случаите на непреодолимо желание, отнемане и затвърждаване на навика за тютюнопушене не са измерени през дългосрочната фаза на проследяване без лечение.

Проучване за трайност на въздържанието

Третото проучване е оценило ползата от допълнително 12-седмично лечение с СНАМРІХ върху трайността на въздържанието. Пациентите в това проучване (n=1 927) са получавали СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно за 12 седмици по отворен протокол. Пациентите, които са спрели да пушат до седмица 12, са били рандомизирани след това да получават или СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно), или плацебо за още 12 седмици при обща продължителност на проучването от 52 седмици.

Първичната крайна точка на проучването е бил процентът на потвърдено с СО продължително въздържание от тютюнопушене от седмица 13 до седмица 24 в двойносляпата терапевтична фаза. Ключова вторична крайна точка е бил процентът на продължително въздържание (СА) от седмица 13 до седмица 52.

Това проучване е показало ползата от допълнително 12-седмично лечение с СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно спрямо плацебо за траен отказ от тютюнопушене; превъзходството спрямо плацебо по отношение на СА се е запазило до седмица 52. Ключовите резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с СНАМРІХ, спрямо плацебо

	СНАМРІХ n = 602	Плацебо n = 604	Разлика (95% CI)	Съотношение на шансовете (95% CI)
СА* седм. 13 – 24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
СА* седм. 13 – 52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

*СА: процент на продължително въздържание

Понастоящем има ограничен клиничен опит с употребата на СНАМРІХ сред чернокожи, за да се определи клиничната ефикасност.

Гъвкава дата на спиране между седмица 1 и 5

Ефикасността и безопасността на варениклин е оценена при пушачи, имащи свободата да спрат да пушат между седмица 1 и 5 от лечението. При това 24 седмично проучване, пациентите са получавали лечение в продължение на 12 седмици, последвани от 12 седмична фаза на проследяване без лечение. 4-седмичният (седмица 9-12) CQR за варениклин и плацебо е бил съответно 53,9% и 19,4% (разлика = 34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%), а продължителното въздържание (CA) в седмици 9 - 24 е било 35,2% (варениклин) срещу 12,7% (плацебо) (разлика = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). На пациенти, които не желаят или нямат възможност да определят дата за спиране на тютюнопушенето в рамките на 1-2 седмици, може да бъде предложено да започнат лечение и тогава сами да изберат дата за спиране в рамките на 5 седмици.

Проучване при участници, лекувани повторно с ШАМРІХ:

ШАМРІХ е оценен в двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване при 494 пациенти, които са направили предишен опит да откажат тютюнопушенето с ШАМРІХ и не са успели да го откажат, или са го възобновили след лечението. Пациентите, изпитали обезпокояващо нежелано събитие по време на предходното лечение, са изключвани. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към ШАМРІХ в доза 1 mg два пъти дневно (N=249) или плацебо (N=245) за 12 седмици лечение и проследени до 40 седмици след лечението. Включените в това проучване пациенти са приемали ШАМРІХ в миналото в опит за спиране на тютюнопушенето (с обща продължителност на лечението от минимум две седмици), поне три месеца преди включването им в проучването и са пушили в продължение на най-малко четири седмици.

Пациентите, лекувани с ШАМРІХ, са имали по-висок процент на потвърдено с СО въздържание от тютюнопушене от седмица 9 до седмица 12 и от седмица 9 до седмица 52 спрямо приемалите плацебо пациенти. Ключовите резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с ШАМРІХ, спрямо плацебо

	ШАМРІХ n=249	Плацебо n=245	Съотношение на шансовете (95% CI), стойност на p
СА* седм. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
СА* седм. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

*СА: процент на продължително въздържание

Постепенен подход за отказ от тютюнопушене

ШАМРІХ е оценен в 52-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 510 участници, които не са били в състояние или не са желаели да откажат тютюнопушенето в рамките на четири седмици, но са желаели да намалят тютюнопушенето постепенно в течение на 12-седмичен период, преди да се откажат. Участниците са били рандомизирани на ШАМРІХ 1 mg два пъти дневно (n=760) или плацебо (n=750) за 24 седмици и са били проследявани след лечението до седмица 52. Участниците са били инструктирани да намалят броя на изпушените цигари с най-малко 50 процента до края на първите четири седмици на лечение, последвани от още 50-процентно намаление от четвъртата до осмата седмица от лечението, с цел да достигнат пълно въздържание до седмица 12. След първоначалната 12-седмична фаза на намаляване пациентите са продължили лечението още 12 седмици. Участниците, лекувани с ШАМРІХ, са имали значително по-голям процент на продължително въздържание спрямо плацебо; основните резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с СНАМРІХ, спрямо плацебо

	СНАМРІХ n=760	Плацебо n=750	Съотношение на шансовете (95% CI), p-стойности
СА* седм. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
СА* седм. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

*СА: процент на продължително въздържание

Профилът на безопасност на СНАМРІХ в това проучване е съпоставим с този при проучванията преди пускането на пазара.

Пациенти със сърдечно-съдово заболяване

СНАМРІХ е оценен в рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано проучване при пациенти със стабилно сърдечно-съдово заболяване (различно от или съпътстващо хипертония), което е било диагностицирано преди повече от 2 месеца. Пациентите са рандомизирани на СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно (n=353) или плацебо (n=350) за 12 седмици и проследени след това 40 седмици след лечението. Трайният 4-седмичен отказ от тютюнопушене (CQR) при варениклин и плацебо е бил съответно 47,3% и 14,3%, а продължителното въздържание (СА) в периода седмица 9-52 е било 19,8% (варениклин) спрямо 7,4% (плацебо).

Случаите на смърт и сериозни сърдечно-съдови събития са оценени от комисия, заслепено. Следните оценени събития са настъпили с честота $\geq 1\%$ при всяка група на лечение по време на лечението (или по време на 30-дневния период след лечението): нефатален инфаркт на миокарда (1,1% спрямо 0,3% за СНАМРІХ и съответно за плацебо) и хоспитализация за стенокардия (0,6% спрямо 1,1%). Оценените събития по време на проследяването до 52^{ра} седмица са включвали нужда от коронарна реваскуларизация (2,0% спрямо 0,6%), хоспитализация за стенокардия (1,7% спрямо 1,1%) и новодиагностицирана периферно-съдова болест (ПСБ) или хоспитализация за ПСБ-манипулация (1,4% спрямо 0,6%). Някои от пациентите, нуждаещи се от коронарна реваскуларизация, са били подложени на процедурата като част от овладяването на нефатален инфаркт на миокарда и хоспитализация за стенокардия. По време на 52-седмичното проучване, сърдечно-съдова смърт е настъпила при 0,3% от пациентите в рамото на СНАМРІХ и 0,6% от пациентите в рамото на плацебо.

Проведен е мета-анализ на 15 клинични проучвания с продължителност ≥ 12 седмици, включващ 7 002 пациенти (4 190 СНАМРІХ, 2 812 плацебо), с цел да се оцени систематично сърдечно-съдовата безопасност на СНАМРІХ. Проучването при пациенти със стабилно сърдечно-съдово заболяване, описано по-горе, е включено в мета-анализа.

Основният анализ на сърдечно-съдова безопасност включва появата и времето до настъпване на съставна крайна точка на значими нежелани сърдечно-съдови събития (ЗНСС), дефинирани като сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт. Тези събития, включени в крайната точка, са определени от заслепена, независима комисия. Като цяло, малък брой ЗНСС са настъпили по време на лечението, при проучванията, включени в мета-анализа (СНАМРІХ 7 [0,17%]; плацебо 2 [0,07%]). В допълнение, малък брой ЗНСС са настъпили до 30 дни след лечението (СНАМРІХ 13 [0,31%]; плацебо 6 [0,21%]).

Мета-анализът е показал, че експозицията на СНАМРІХ е довела до коефициент на риск за ЗНСС от 2,83 (95% доверителен интервал от 0,76 до 10,55; p=0,12) при пациенти по време на лечението и 1,95 (95% доверителен интервал от 0,79 до 4,82, p=0,15) при пациенти до 30 дни след лечението. Те са еквивалентни на изчислено увеличаване на ЗНСС от 6,5 и 6,3 на 1 000 пациентогодини, съответно на експозицията. Коефициентът на риск за ЗНСС е по-

висок при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори в допълнение към тютюнопушенето, в сравнение с този при пациенти без други сърдечно-съдови рискови фактори освен тютюнопушенето. При мета-анализа са установени сходни честоти на смъртност по всякакви причини (СНАМРІХ 6 [0,14%]; плацебо 7 [0,25%]) и сърдечно-съдова смъртност (СНАМРІХ 2 [0,05%]; плацебо 2 [0,07%]) в рамената на СНАМРІХ в сравнение с рамената на плацебо.

Проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност при участници със и без анамнеза за психично разстройство

Сърдечно-съдовата (СС) безопасност на СНАМРІХ е оценена в проучването при участници със и без анамнеза за психично разстройство (основното проучване; вж. точка 5.1 – Невропсихична безопасност) и неговото продължение без лечение – проучването за оценка на сърдечно-съдова безопасност, в което са включени 4 595 от 6 293 участници, завършили основното проучване (N = 8 058), и те са проследени до седмица 52. От всичките участници, лекувани в основното проучване, 1 749 (21,7%) са със среден СС риск, а 644 (8,0%) имат висок СС риск според Framingham скалата.

Първичната СС крайна точка е времето до значимо нежелано сърдечно-съдово събитие (ЗНСС), дефинирано като сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт по време на лечението. Събитията на смърт и сърдечно-съдовите събития са определени от заслепена, независима комисия.

В таблицата по-долу са представени честотите на ЗНСС и коефициентите на риск спрямо плацебо за всички терапевтични групи по време на лечението, както и кумулативните данни за лечение плюс 30 дни и до края на проучването.

	СНАМРІХ N = 2 016	Бупропион N = 2 006	NRT N = 2 022	Плацебо N = 2 014
<i>По време на лечение</i>				
ЗНСС, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>По време на лечението плюс 30 дни</i>				
ЗНСС, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>До края на проучването</i>				
ЗНСС, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Употребата на СНАМРІХ, бупропион и NRT не се свързва с увеличен риск от СС НС при пушачи, лекувани до 12 седмици и проследени за период до 1 година в сравнение с плацебо, въпреки че поради относително ниския брой събития като цяло връзката не може да бъде напълно изключена.

Пациенти с лека до умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Ефикасността и безопасността на СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно) за спиране на тютюнопушенето при пациенти с лека до умерена ХОББ са оценени в рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване. В това проучване с продължителност 52 седмици пациентите са получавали лечение за 12 седмици, последвано от 40-седмична фаза на проследяване без лечение. Първичната крайна точка на проучването е

била траен 4 - седмичен отказ от тютюнопушене, потвърден с въглероден монооксид (CO) от 9 до 12 седмица, а ключова вторична крайна точка - продължителното въздържание (CA) от 9 до 52 седмица. Профилът на безопасност на варениклин е сравним с данните от други клинични проучвания при общата популация, включително и по отношение на белодробните данни за безопасност.

Резултатите за траен 4-седмичен отказ (от 9 до 12 седмица) и процентът на продължително въздържание (от 9 до 52 седмица) са представени в следната таблица:

	Траен 4 - седмичен отказ	Продължително въздържание седмица 9 - 52
СНАМРИХ (n = 248)	42,3%	18,5%
Плацебо (n = 251)	8,8%	5,6%
Съотношение на шансовете (СНАМРИХ спрямо плацебо)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Проучване при пациенти с голям депресивен епизод (ГДЕ):

Ефикасността на варениклин е потвърдена в рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване върху 525 пациента с анамнеза за голям депресивен епизод през последните две години или такива, които са били на постоянна терапия. Честотата на прекратяване на тютюнопушенето при тази популация е била подобна на тази, отчетена при общата популация. Процентът на продължително въздържание между седмици 9-12 е бил 35,9% при групата, лекувана с варениклин, спрямо 15,6% при групата на плацебо (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)), а между седмици 9-52 е бил съответно 20,3 %, спрямо 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Най-честите нежелани лекарствени събития ($\geq 10\%$) при пациентите, приемащи варениклин, са били гадене (27,0% спрямо 10,4% на плацебо), главоболие (16,8% спрямо 11,2%), абнормни сънища (11,3% спрямо 8,2%), безсъние (10,9% спрямо 4,8%) и раздразнителност (10,9% спрямо 8,2%). По време на проучването не са установени различия между групата на варениклин и тази на плацебо при оценка по психиатричните скали, както и общо влошаване на депресията или други психиатрични симптоми, в нито една от двете лекувани групи.

Проучване при пациенти със стабилна шизофрения или шизоафективно разстройство:

Безопасността и поносимостта на варениклин са оценени в двойносляпо проучване при 128 пушачи със стабилна шизофрения или шизоафективно разстройство на антипсихотично лечение, рандомизирани 2:1 на варениклин (1 mg два пъти дневно) или плацебо за 12 седмици с 12-седмичен период на проследяване без лекарство.

Най-честите нежелани събития при пациенти, приемащи варениклин са гадене (23,8% спрямо 14,0% на плацебо), главоболие (10,7% спрямо 18,6% на плацебо) и повръщане (10,7% спрямо 9,3% на плацебо). Между докладваните невропсихични нежелани събития, безсънието е единственото събитие, докладвано и в двете групи при $\geq 5\%$ пациенти, в по-висока степен при групата на варениклин, отколкото при плацебо (9,5% спрямо 4,7%).

Като цяло не е наблюдавано влошаване на шизофренията при нито една от двете групи, измерено чрез психиатрични скали и не са наблюдавани общи промени в екстрапирамидната симптоматика.

При по-голям процент от пациентите в групата на варениклин се съобщава за суицидни мисли или поведение, преди включването в групата (анамнеза) и след края на активния период на лечение (на дни 33 до 85 след последната доза от лечението), в сравнение с групата на плацебо. По време на активния период на лечение, честотата на суицидно-свързани събития е сходна при пациентите, лекувани с варениклин и тези на плацебо (съответно 11 спрямо 9,3%). Процентът пациенти със суицидно-свързани събития във фазата на активно лечение, в

сравнение с фазата след лечението е непроменен при групата на варениклин; при плацебо групата, този процент е по-нисък във фазата след лечението. Въпреки, че няма завършени самоубийства, при групата на варениклин е имало един опит за самоубийство при индивид, чиято анамнеза включва няколко подобни опита. Наличните ограничени данни от това единично проучване на спиране на тютюнопушенето не са достатъчни, за да бъдат извадени категорични заключения за безопасността при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство.

Проучване за невропсихичната безопасност при участници със и без анамнеза за психично разстройство:

Варениклин е оценен в рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество и с плацебо проучване, включващо участници с анамнеза за психично нарушение (коhorta с психично нарушение, N = 4 074), както и такива без анамнеза за психично нарушение (коhorta без психично нарушение, N = 3 984). Участниците на възраст 18-75 години, пушили 10 или повече цигари на ден, са рандомизирани 1:1:1:1 на варениклин 1 mg два пъти дневно, бупропион лекарствена форма с удължено освобождаване 150 mg два пъти дневно, пластир за никотин-заместителна терапия (NRT) 21 mg/ден с постепенно намаляване на дозата или плацебо за период на лечение от 12 седмици; след това те са били проследявани за още 12 седмици след лечението.

Първичната крайна точка за безопасност е съставна, включваща следните невропсихични (НПС) нежелани събития: сериозни събития на тревожност, депресия, неестествено усещане, или враждебност и/или умерени или тежки епизоди на възбуда, агресия, делюзии, халюцинации, хомицидна идеация, мания, паника, параноя, психоза, суицидна идеация, суицидно поведение или извършено самоубийство.

В таблицата по-долу са представени процентите на съставната първична крайна точка за НПС нежелано събитие по терапевтична група и рисковите разлики (risk differences, RDs) (95% CI) спрямо плацебо в **коhortата без психично нарушение**.

В допълнение в таблицата е посочена подгрупата на НПС нежелано събитие на съставната крайна точка с тежка интензивност:

	Кохорта без психично нарушение N = 3 984			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
Брой на лекуваните пациенти	990	989	1 006	999
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) спрямо плацебо	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие с тежка интензивност, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = пластир за никотин заместителна терапия

Процентите на събитията в съставната крайна точка са ниски във всички терапевтични групи и са сходни или по-ниски за всяко от активните лечения в сравнение с плацебо. Употребата на варениклин, бупропион и NRT в коhortата без психично нарушение не се свързва със значително увеличен риск за НПС нежелани събития в съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (95% CIs са по-ниски или включват нула).

Процентът на участниците със суицидна идеация и/или поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (C-SSRS) е сходен между групите на варениклин и плацебо по време на лечението и при проследяването без лечение, както е посочено в таблицата:

	Кохорта без психично нарушение			
	N = 3 984			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
	N = 990	N = 989	N = 1 006	N = 999
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
По време на лечение				
Брой оценени	988	983	996	995
Суицидно поведение и/или идеация	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Суицидно поведение	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суицидна идеация	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
По време на проследяване				
Брой оценени	807	816	800	805
Суицидно поведение и/или идеация	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Суицидно поведение	0	1 (0,1)	0	0
Суицидна идеация	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=пластир за никотин заместителна терапия

Има едно извършено самоубийство, настъпило по време на лечението, при участник, лекуван с плацебо в кохортата без психично нарушение.

В таблицата по-долу са посочени честотите на съставната първична крайна точка за НПС нежелано събитие по терапевтична група и на RD (95% CI) спрямо плацебо в **кохортата с психично нарушение**. Посочени са и отделните компоненти на крайната точка.

В допълнение в таблицата е представена подгрупата на НПС нежелано събитие на съставната крайна точка с тежка интензивност:

	Кохорта с психично нарушение N = 4 074			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
Брой на лекуваните пациенти	1 026	1 017	1 016	1 015
Съставна първична крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) спрямо плацебо	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Компоненти на първичната крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%):				
Тревожност ^a				
Депресия ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)6 (0,6)
Чувство на абнормност ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)0	0
Враждебност ^a	0	1 (0,1)	0	0
Ажитация ^b	0	0	21 (2,1)	22 (2,2)
Агресия ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Делюзии ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	1 (0,1)	0
Халюцинации ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)
Хомицидна идеация ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	0	0
Мания ^b	0	0	3 (0,3)	6 (0,6)
Паника ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	13 (1,3)	7 (0,7)
Параноя ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	0	2 (0,2)
Психоза ^b	1 (0,1)	0	3 (0,3)	1 (0,1)
Суицидно поведение ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Суицидна идеация ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	2 (0,2)
Завършено самоубийство ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	0
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие с тежка интензивност, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

НПС, нежелано събитие; ^aСтепен = нежелано събитие с тежка интензивност; ^bСтепен = нежелано събитие с умерена и тежка интензивност; NRT=лепенка за никотин заместителна терапия

Съобщават се повече събития при пациентите в кохортата с психично нарушение във всяка терапевтична група в сравнение с кохортата без психично нарушение и честотата на събитията в съставната крайна точка е по-висока за всяко от активните лечения в сравнение с плацебо. Въпреки това, употребата на варениклин, бупропион и NRT в кохортата с психично нарушение не се свързва със значително увеличен риск за НПС нежелани събития в съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (95% CIs включват нула).

В кохортата с психично нарушение процентът на участниците със суицидна идеация и/или поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (C-SSRS) е сходен между групите на варениклин и плацебо по време на лечение и при проследяването без лечение, както е посочено в таблицата по-долу:

	Кохорта с психично нарушение N = 4 074			
	Варениклин N = 1 026 n (%)	Бупропион N = 1 017 n (%)	NRT N = 1 016 n (%)	Плацебо N = 1 015 n (%)
По време на лечение				
Брой оценени	1 017	1 012	1 006	1 006
Суицидно поведение и/или идеация	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Суицидно поведение	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Суицидна идеация	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
По време на проследяване				
Брой оценени	833	836	824	791
Суицидно поведение и/или идеация	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Суицидно поведение	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суицидна идеация	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=Лепенка за никотин заместителна терапия

В кохортата с психично нарушение не се съобщава за извършени самоубийства.

Най-често съобщаваните нежелани събития при участниците, лекувани с варениклин в това проучване, са подобни на наблюдаваните в проучванията преди пускането на пазара. И в двете кохорти при участниците, лекувани с варениклин, е демонстрирано статистическо превъзходство на потвърдено с СО въздържание по време на седмици от 9 до 12 и от 9 до 24 в сравнение с участниците, лекувани с бупропион, никотинова лепенка и плацебо (моля, вж. таблицата по-долу).

Основните резултати за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

	Кохорта без психично нарушение	Кохорта с психично нарушение
СА 9-12 n/N (%)		
Варениклин	382/1 005 (38,0%)	301/1 032 (29,2%)
Бупропион	261/1 001 (26,1%)	199/1 033 (19,3%)
NRT	267/1 013 (26,4%)	209/1 025 (20,4%)
Плацебо	138/1 009 (13,7%)	117/1 026 (11,4%)
Сравнения на лечението: съотношение на шансовете (95% CI), p стойност		
Варениклин спрямо Плацебо	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Бупропион спрямо Плацебо	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT спрямо Плацебо	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Варениклин спрямо Бупропион	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Варениклин спрямо NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001

	Кохорта без психично нарушение	Кохорта с психично нарушение
СА 9-24 n/N (%)		
Варениклин	256/1 005 (25,5%)	189/1 032 (18,3%)
Бупропион	188/1 001 (18,8%)	142/1 033 (13,7%)
NRT	187/1 013 (18,5%)	133/1 025 (13,0%)
Плацебо	106/1 009 (10,5%)	85/1 026 (8,3%)
Сравнения на лечението: съотношение на шансовете (95% CI), p стойност		
Варениклин спрямо Плацебо	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Бупропион спрямо Плацебо	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT спрямо Плацебо	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Варениклин спрямо Бупропион	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Варениклин спрямо NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008
СА = честота на продължително въздържание; CI = доверителен интервал; NRT=лепенка за никотин заместителна терапия		

Мета-анализи за невропсихична безопасност и обсервационни проучвания:

Анализите на данни от клинични проучвания не дават доказателства за увеличен риск от сериозни невропсихични събития с варениклин, в сравнение с плацебо. Освен това независимите обсервационни проучвания не подкрепят повишения риск от сериозни невропсихични събития при пациенти, лекувани с варениклин, отколкото при пациенти, подложени на NRT, или приемащи бупропион.

Прекратяване на лечението

Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 11,4% за варениклин спрямо 9,7% за плацебо. В тази група честотите на прекратяване на лечението за най-честите нежелани реакции при лекуваните с варениклин пациенти са както следва: гадене (2,7% спрямо 0,6% за плацебо), главоболие (0,6% спрямо 1,0% за плацебо), безсъние (1,3% спрямо 1,2% за плацебо) и патологични сънища (0,2% спрямо 0,2% за плацебо).

Анализ на клинични изпитвания

Проведен е мета-анализ на 5 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи 1907 пациенти (1130 варениклин, 777 плацебо), за оценка на суицидната идеация и поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS). Този мета-анализ включва едно проучване (N=127) при пациенти с анамнеза за шизофрения или шизоафективно разстройство и друго (N=525) при пациенти с анамнеза за депресия. Както е видно от таблицата по-долу, резултатите не показват ръст в честотата на суицидна идеация и/или поведение при пациентите, лекувани с варениклин, спрямо тези, приемащи плацебо. От 55 пациенти, съобщили суицидна идеация или поведение, 48 (24 варениклин, 24 плацебо) са от двете проучвания, включващи пациенти с анамнеза за шизофрения, шизоафективно разстройство или депресия. Малък брой пациенти съобщават такива реакции в останалите три проучвания (4 варениклин, 3 плацебо).

Брой пациенти и съотношение на рисковете за суицидна идеация и/или поведение по скалата C-SSRS от мета-анализ на 5 клинични проучвания– сравнение между варениклин и плацебо:

	Варениклин (N=1130)	Плацебо (N=777)
Пациенти със суицидна идеация и/или поведение* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Експозиция в пациентогодини	325	217
Съотношение на рисковете # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* От тях по един пациент във всяко рамо съобщава суицидно поведение

** Пациенти с реакции до 30 дни след лечението; процентите не са претеглени по проучване

RR на честотите на 100 пациентогодини

Проведен е мета-анализ на 18 двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания за оценка на невропсихичната безопасност на варениклин. Тези проучвания включват гореописаните 5, използващи C-SSRS, и общо 8 521 пациенти (5 072 варениклин, 3 449 плацебо), някои от които – с психични състояния. Резултатите показват подобна честота на комбинираните невропсихични нежелани реакции – освен нарушенията на съня – при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с тези, приемащи плацебо, със съотношение на рисковете (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 – 1,15). Обобщените данни от тези 18 проучвания показват подобна честота при отделните категории психични събития при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с тези, приемащи плацебо. Таблицата по-долу описва най-често ($\geq 1\%$) съобщаваните категории нежелани събития, свързани с психичната безопасност – освен нарушения и смущения на съня.

Психични нежелани събития, възникващи при $\geq 1\%$ от пациентите, по обобщени данни от 18 клинични проучвания:

	Варениклин (N=5072)	Плацебо (N=3449)
Нарушения и симптоми на безпокойство	253 (5,0)	206 (6,0)
Нарушения и смущения, свързани с депресивно настроение	179 (3,5)	108 (3,1)
Други нарушения и смущения на настроението*	116 (2,3)	53 (1,5)

* Некласифицирани по друг начин

Броят (процентите) съответства на броя пациенти, съобщаващи събитието

Обсервационни проучвания

Четири обсервационни проучвания, всяко от които включващо от 10 000 до 30 000 потребители на варениклин в коригираните анализи, сравняват риска от сериозни невропсихични събития, включително невропсихично хоспитализиране, фатално и нефатално самонараняване, при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с такива, подложени на NRT или приемащи бупропион. Всички проучвания са с ретроспективна кохорта и включват пациенти със и без психична анамнеза. Всички проучвания използват статистически методи за контролиране на смущаващите фактори, включително предпочитано предписване на варениклин на по-здрави пациенти, въпреки че има вероятност за остатъчни смущаващи фактори.

При две от проучванията не се открива разлика в риска за невропсихично хоспитализиране между потребителите на варениклин и на никотинови лепенки (коefficient на риск [HR] 1,14; 95% доверителен интервал [CI]: 0,56 – 2,34 в първото проучване и 0,76; 95% CI: 0,40 – 1,46 във второто). Възможността за откриване на разликите в тези две проучвания е ограничена.

Третото проучване не отчита разлика в риска за психични нежелани реакции, диагностицирани при посещение в отделение за спешна помощ или стационарен прием, между потребителите на варениклин и бупропион (HR 0,85; 95% CI: 0,55 – 1,30). Въз основа на съобщенията от постмаркетинговия опит, бупропион може да е свързан с невропсихични нежелани събития. Четвъртото проучване не показва данни за по-висок риск от фатално или нефатално самонараняване (HR 0,88; 95% CI: 0,52 – 1,49) при пациентите, приемащи варениклин, отколкото при тези, подложени на NRT. Честотата на регистрираните самоубийства е ниска

през трите месеца от започване на която и да е лекарствена терапия (два случая сред 31 260 потребители на варениклин и шест случая сред 81 545 потребители на NRT).

Кохортно проучване при бременност

В популационно кохортно проучване се сравняват кърмачета, с експозиция на ШАМПИХ *in utero* (N=335), с кърмачета, родени от майки, които са пушили по време на бременността (N=78 412), и с кърмачета, родени от майки непушачки (N=806 438). В това проучване при кърмачетата, с експозиция на ШАМПИХ *in utero*, в сравнение с кърмачетата, родени от майки, които са пушили по време на бременността, се наблюдават по-ниски честоти на вродени малформации (3,6% спрямо 4,3%), мъртвородени деца (0,3% спрямо 0,5%), преждевременни раждания (7,5% спрямо 7,9%), по-малък размер за гестационната възраст (12,5% спрямо 17,1%), както и преждевременно разкъсване на мембраната (3,6% спрямо 5,4%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална плазмена концентрация на варениклин настъпва обикновено до 3-4 часа след перорално приложение. След приложение на многократни перорални дози при здрави доброволци стационарно състояние се достига в рамките на 4 дни. Абсорбцията е практически пълна след перорално приложение и системната наличност е висока. Пероралната бионаличност на варениклин не се повлиява от храна или времето на приемане на лекарството през денонощието.

Разпределение

Варениклин се разпределя в тъканите, включително мозъка. Привидният обем на разпределение е средно 415 литра (%CV = 50) в стационарно състояние. Свързването на варениклин с плазмените протеини е ниско ($\leq 20\%$) и независимо както от възрастта, така и от бъбречната функция. При гризачи варениклин преминава през плацентата и се екскретира в млякото.

Биотрансформация

Варениклин претърпява минимален метаболизъм, като 92% се екскретират в непроменен вид в урината и под 10% се екскретират като метаболити. Второстепенните метаболити в урината включват варениклин N-карбамоилглюкуронид и хидроксиварениклин. В кръвообращението варениклин представлява 91% от наличното лекарство. Второстепенните циркулиращи метаболити включват N-карбамоилглюкуронид и N-глюкозилварениклин.

In vitro проучванията показват, че варениклин не инхибира цитохром P450 ензимите ($IC_{50} > 6,400$ ng/ml). P450 ензимите, изследвани за инхибиране са: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5. Същевременно, при човешки хепатоцити *in vitro* е установено, че варениклин не индуцира активността на цитохром P450 ензимите 1A2 и 3A4. По тази причина не е вероятно варениклин да промени фармакокинетиката на вещества, които се метаболизират основно чрез цитохром P450 ензимите.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на варениклин е приблизително 24 часа. Бъбречното елиминиране на варениклин е главно чрез гломерулна филтрация заедно с активна тубулна секреция посредством органичната катионна транспортна система OCT2 (вж. точка 4.5).

Линейност/нелинейност

Варениклин показва линейна кинетика, когато се прилага като единична (0,1 до 3 mg) или многократни (1 до 3 mg дневно) дози.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Липсват клинично значими разлики във фармакокинетиката на варениклин, дължащи се на възраст, раса, пол, тютюнопушене или съпътстващи лекарствени продукти, както е демонстрирано в конкретни фармакокинетични проучвания и в популационни фармакокинетични анализи.

Чернодробно увреждане

Поради липса на значим чернодробен метаболизъм фармакокинетиката на варениклин не би трябвало да се промени при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на варениклин не се променя при индивиди с леко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс > 50 ml/min и ≤ 80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и ≤ 50 ml/min) експозицията на варениклин нараства 1,5 пъти в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция (изчислен креатининов клирънс > 80 ml/min). При индивиди с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) експозицията на варениклин нараства 2,1 пъти. При индивиди с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) варениклин ефективно се отстранява с хемодиализа (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетиката на варениклин при пациенти в старческа възраст (65 - 75 години) с нормална бъбречна функция е сходна с тази при по-млади възрастни пациенти (вж. точка 4.2). За пациенти в старческа възраст с понижена бъбречна функция, моля, вижте точка 4.2.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на варениклин след еднократно и многократно прилагане е изследвана при педиатрични пациенти на възраст между 12 и 17 години (включително) и е била приблизително пропорционална на дозата в проучвания дозов интервал от 0,5 mg до 2 mg дневно. Системната експозиция при стационарно състояние при юноши с телесно тегло > 55 kg, оценена чрез AUC (0-24) е била сравнима с установената за същите дози при възрастна популация. При прилагане на 0,5 mg два пъти дневно, дневната експозиция на варениклин при стационарно състояние е била средно по-висока (с приблизително 40%) при юноши с телесно тегло ≤ 55 kg, в сравнение с установената при възрастни. Ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не е установена и не може да бъде направена препоръка за дозировката (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, фертилитет и ембрио-фетално развитие. При мъжки плъхове, получавали варениклин 2 години, е настъпило доза-зависимо нарастване на честотата на хибернома (тумор на кафявата мастна тъкан). Сред потомството на бременни плъхове, третирани с варениклин, е имало намаляване на фертилитета и повишаване на стряскащия отговор на слухови стимули (вж. точка 4.6). Тези ефекти са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малка релевантност към клиничната употреба. Неклиничните данни сочат, че варениклин има затвърждаващи навика свойства, макар че е с по-слабо действие от никотина. В клиничните проучвания при хора варениклин показва нисък потенциал по отношение на злоупотреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетките

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Бутилки: 2 години
Блистери: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери:
Да се съхранява под 30°C.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE):
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка за поддържащо лечение

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки по 0,5 mg вторична термозапечатана опаковка карта.

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки по 0,5 mg вторична термозапечатана опаковка карта.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки x 0,5 mg във вторична термозапечатана опаковка карта.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки x 0,5 mg във вторична термозапечатана опаковка карта.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца, капачка с индукционно запечатване с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащ 56 филмирани таблетки по 0,5 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 29 юни 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg варениклин (varenicline) (като тартрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка с размери 5 mm x 10 mm

Светлосини, с формата на капсула, двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “СНХ 1.0” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

СНАМРІХ е показан за спиране на тютюнопушенето при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 1 mg варениклин два пъти дневно, предшествана от 1-седмичен курс на титриране, както следва:

Ден 1 – 3:	0,5 mg веднъж дневно
Ден 4 – 7:	0,5 mg два пъти дневно
Ден 8 – край на лечението:	1 mg два пъти дневно

Пациентът трябва да определи дата за спиране на тютюнопушенето. Приемът на СНАМРІХ трябва обичайно да започне 1-2 седмици преди тази дата (вж. точка 5.1). Пациентите трябва да бъдат лекувани с СНАМРІХ 12 седмици.

При пациенти, които са спрели успешно тютюнопушенето в края на 12-те седмици, може да се има предвид допълнителен 12-седмичен курс на лечение с СНАМРІХ по 1 mg два пъти дневно за трайност на въздържанието (вж. точка 5.1).

При пациенти, които не са в състояние или не желаят рязко да спрат тютюнопушенето, трябва да се обмисли постепенен подход за отказ от тютюнопушене с СНАМРІХ. Пациентите трябва да намалят тютюнопушенето през първите 12 седмици от лечението и да се откажат от тютюнопушенето до края на този период на лечение. След това трябва да продължат да приемат СНАМРІХ още 12 седмици за общо 24 седмици лечение (вж. точка 5.1).

Пациентите, мотивирани да се откажат и неуспели да спрат тютюнопушенето при предходно лечение с СНАМРІХ, или възобновили тютюнопушенето след лечението, могат да имат полза от друг опит за спиране на тютюнопушенето с СНАМРІХ (вж. точка 5.1).

Дозата може да се понижи временно или трайно до 0,5 mg два пъти дневно при пациенти, които не могат да понесат нежеланите реакции на СНАМРІХ.

При лечението за отказване от тютюнопушенето рискът от възобновяване на тютюнопушенето е повишен в периода, непосредствено след края на лечението. При пациенти с висок риск от възобновяване на тютюнопушенето може да се има предвид постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Тъй като при пациентите в старческа възраст вероятността за намалена бъбречна функция е по-голяма, предписващите лекари трябва да имат предвид бъбречния статус на пациента в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко (изчислен креатининов клирънс > 50 ml/min и ≤ 80 ml/min) до умерено (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и ≤ 50 ml/min) бъбречно увреждане.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, които не могат да понесат нежеланите реакции, дозировката може да бъде намалена на 1 mg веднъж дневно.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) препоръчителната доза СНАМРІХ е 1 mg веднъж дневно. Началният прием трябва да бъде 0,5 mg веднъж дневно за първите 3 дни, след което да се увеличи на 1 mg веднъж дневно. Поради недостатъчен клиничен опит с СНАМРІХ при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, лечението не се препоръчва при тази популация от пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на СНАМРІХ при деца или юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировка.

Начин на приложение

СНАМРІХ е за перорално приложение и таблетките трябва да се поглъщат цели с вода. СНАМРІХ може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефект от спиране на тютюнопушенето

Физиологичните промени в резултат на спиране на тютюнопушенето, със или без лечение с СНАМРІХ, могат да променят фармакокинетиката и фармакодинамиката на някои лекарствени продукти, поради което да е необходима корекция на дозировката (примерите включват теофилин, варфарин и инсулин). Тъй като тютюнопушенето индуцира СYP1A2, спирането на тютюнопушенето може да доведе до нарастване на плазмените нива на субстрати на СYP1A2.

Невропсихични симптоми

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за промени в поведението или мисленето, тревожност, психоза, променливо настроение, агресивно поведение, депресия, суицидна идеация и поведение и опити за самоубийство при пациенти, опитващи се да спрат тютюнопушенето с CHAMPIX.

Проведено е голямо, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество и с плацебо проучване за сравняване на риска от сериозни невропсихични събития при пациенти със и без анамнеза за психично разстройство, лекувани за отказване от тютюнопушене с варениклин, бупропион, пластир за никотин-заместителна терапия (NRT) или плацебо. Първичната крайна точка за безопасност е съставна, включваща невропсихични нежелани събития, съобщени при постмаркетинговия опит.

Употребата на варениклин при пациенти със или без анамнеза за психично разстройство не е свързана с увеличен риск от сериозни невропсихични нежелани събития при съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1 **Фармакодинамични свойства - Проучване при участници със и без анамнеза за психично нарушение**).

Депресивното настроение, рядко включващо суицидна идеация и опит за самоубийство, може да бъде симптом на никотиновото отнемане.

Клиницистите трябва да имат предвид възможната поява на сериозни невропсихични симптоми при пациенти, опитващи се да прекратят тютюнопушенето със или без лечение. Ако по време на лечение с варениклин се появят сериозни невропсихични симптоми, пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на варениклин и да се свържат с медицински специалист за преоценка на лечението.

Анамнеза за психични нарушения

Спирането на тютюнопушенето със или без фармакотерапия се свързва с обостряне на подлежащо психично заболяване (напр. депресия).

При проучванията за отказване от тютюнопушене с CHAMPIX са събрани данни при пациенти с анамнеза за психични нарушения (вж. точка 5.1).

В клинично проучване за спиране на тютюнопушенето невропсихични нежелани събития са докладвани по-често при пациентите с анамнеза за психични нарушения в сравнение с тези без анамнеза за психични нарушения, независимо от лечението (вж. точка 5.1).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за психично заболяване, като в тези случаи пациентите трябва да бъдат съветвани по подходящ начин.

Припадъци

По време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит са получени съобщения за припадъци при пациенти, лекувани с CHAMPIX, с или без анамнеза за припадъци. CHAMPIX трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално биха могли да понижат гърчовия праг.

Спиране на лечението

В края на лечението спирането на CHAMPIX е било свързано с повишена раздразнителност, желание за пушене, депресия и/или безсъние при до 3% от пациентите. Предписващият лекар трябва съответно да информира пациента и да обсъди или да има предвид необходимостта от постепенно намаляване на дозата.

Сърдечно-съдови събития

Пациентите, приемащи СНАМРІХ, трябва да бъдат инструктирани да информират своя лекар при появата на нови или влошаване на съществуващи сърдечно-съдови симптоми и да потърсят веднага медицинска помощ, ако изпитат признаци и симптоми на миокарден инфаркт или инсулт (вж. точка 5.1).

Реакции на свръхчувствителност

Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, при пациенти, лекувани с варениклин. Клиничните белези са включвали подуване на лицето, устата (езика, устните и венците), шията (гърлото и ларинкса) и крайниците. Има редки съобщения за животозастрашаващ ангиоедем, налагащ спешна медицинска помощ, поради нарушение на дишането. Пациенти с тези симптоми трябва да прекратят лечението с варениклин и незабавно да се свържат с медицински специалист.

Кожни реакции

Има също постмаркетингови съобщения за редки, но тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, при пациенти, приемащи варениклин. Тъй като тези кожни реакции могат да са животозастрашаващи, пациентите трябва да прекратят лечението при първия признак на обрив или кожна реакция и незабавно да се свържат с медицински специалист.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на характеристиките на варениклин и клиничния опит до момента СНАМРІХ няма клинично значими лекарствени взаимодействия. Не се препоръчва корекция на дозировката на СНАМРІХ или едновременно прилаганите лекарствени продукти, изброени по-долу.

In vitro проучвания показват, че е малко вероятно варениклин да промени фармакокинетиката на съединения, метаболизиращи предимно чрез цитохром Р450 ензими.

Освен това, тъй като метаболизмът на варениклин представлява по-малко от 10% от неговия клирънс, малко вероятно е активни вещества, за които е известно, че взаимодействат със системата цитохром Р450, да променят фармакокинетиката на варениклин (вж. точка 5.2) и по тази причина не се изисква корекция на дозата на СНАМРІХ.

In vitro проучвания демонстрират, че варениклин в терапевтични концентрации не инхибира бъбречните транспортни протеини при човек. По тази причина е малко вероятно активни вещества, които се излъчват чрез бъбречна секреция (напр. метформин – вж. по-долу), да бъдат повлияни от варениклин.

Метформин

Варениклин не повлиява фармакокинетиката на метформин. Метформин няма ефект върху фармакокинетиката на варениклин.

Циметидин

Едновременното приложение на циметидин и варениклин повишава системната експозиция на варениклин с 29% поради понижаване на бъбречния клирънс на варениклин. На базата на едновременното приложение с циметидин при пациенти с нормална бъбречна функция, или при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, не се препоръчва корекция на дозата. При пациенти с тежко бъбречно увреждане едновременното приложение на циметидин и варениклин трябва да се избягва.

Дигоксин

Варениклин не променя фармакокинетиката в стационарно състояние на дигоксин.

Варфарин

Варениклин не променя фармакокинетиката на варфарин. Протромбиновото време (INR) не се засяга от варениклин. Спирането на тютюнопушенето само по себе си може да доведе до промени във фармакокинетиката на варфарин (вж. точка 4.4).

Алкохол

Има ограничени клинични данни за каквото и да е възможно взаимодействие между алкохол и варениклин. Данни от постмаркетинговия опит съобщават за повишени интоксикаращи ефекти на алкохола при пациенти, лекувани с варениклин. Причинно-следствената връзка между тези събития и варениклин не е установена.

Употреба заедно с друго лечение за спиране на тютюнопушенето

Бупропион

Варениклин не промени фармакокинетиката в стационарно състояние на бупропион.

Никотин заместителна терапия (NRT)

Когато варениклин и трансдермална NRT са били приложени едновременно при пушачи за 12 дни, е имало статистически значимо понижени на средното систолно кръвно налягане (средно 2,6 mmHg), измерено през последния ден на проучването. В това проучване честотата на гадене, главоболие, повръщане, замаяване, диспепсия и умора е била по-голяма при комбинацията, отколкото при NRT самостоятелно.

Безопасността и ефикасността на CHAMPIX в комбинация с други средства за спиране на тютюнопушенето не са проучени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, причинена от варениклин (вж. точка 5.1).

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на варениклин по време на бременност (вж. точка 5.1).

Кърмене

Не е известно дали варениклин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни предполагат, че варениклин се екскретира в млякото. Решение дали да бъде продължено/прекъснато кърменето, или да бъде продължено/прекъснато лечението с CHAMPIX, трябва да бъде взето при отчитане на ползата от кърмене за детето и ползата от лечение с CHAMPIX за жената.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на варениклин върху фертилитета.

Неклиничните данни, основани на стандартните проучвания върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, не показват риск при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

СНАМРІХ повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. СНАМРІХ може да причини замайване и сънливост и по този начин да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират, да не работят със сложни машини и да не участват в други потенциално опасни дейности, докато стане ясно дали този лекарствен продукт влияе на способността им да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Спирането на тютюнопушенето със или без лечение е свързано с различни симптоми. Например, при пациенти, които се опитват да спират тютюнопушенето, са съобщавани дисфорично или потиснато настроение; безсъние, раздразнителност, чувство на неудовлетвореност или гняв; тревожност; затруднена концентрация; неспокойствие; понижена сърдечна честота; повишен апетит или наддаване на тегло. Нито в дизайна, нито в анализа на проучванията с СНАМРІХ не са правени опити за разграничаване на нежеланите реакции, свързани с лечението с проучваното лекарство, от такива, възможно свързани с отнемането на никотина. Нежеланите лекарствени реакции се основават на оценка на данните от проучвания преди пускането на пазара, фаза 2-3 и са актуализирани въз основа на сборни данни от 18 плацебо-контролирани проучвания, проведени преди и по време на постмаркетинговия период, включващи приблизително 5 000 пациенти, лекувани с варениклин.

При пациенти, лекувани с препоръчителната доза от 1 mg два пъти дневно след начален период на титриране, най-често съобщаваното нежелано събитие е било гадене (28,6%). В повечето случаи гаденето е настъпвало в началото на терапевтичния период, било е леко до умерено по тежест и рядко е водело до прекъсване на лечението.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблицата по-долу всички нежелани реакции, които са настъпили с честота, по-голяма от плацебо, са изброени по системно-органен клас и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести	Назофарингит
Чести	Бронхит, синусит
Нечести	Гъбична инфекция, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Понижен брой на тромбоцитите
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Повишено тегло, понижен апетит, повишен апетит
Нечести	Хипергликемия
Редки	Захарен диабет, полидипсия

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Психични нарушения	
Много чести	Патологични сънища, безсъние
Нечести	Суицидна идеация, агресия, паническа реакция, патологично мислене, безпокойство, колебания в настроението, депресия*, тревожност*, халюцинации*, повишено либидо, понижено либидо
Редки	Психоза, сомнамбулизъм, патологично поведение, дисфория, брадифрения
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Сънливост, замайване, дисгеузия
Нечести	Припадъци, тремор, сънливост, хипоестезия
Редки	Мозъчно-съдов инцидент, хипертония, дизартрия, нарушена координация, хипогеузия, нарушение на циркадния ритъм на съня
Нарушения на очите	
Нечести	Конюнктивит, болки в очите
Редки	Скотом, промяна в цвета на склерите, мидриаза, фотофобия, миопия, повишена лакримация
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Нечести	Инфаркт на миокарда, стенокардия, тахикардия, палпитации, повишена сърдечна честота
Редки	Предсърдно мъждене, депресия на ST-сегмента в електрокардиограмата, понижена амплитуда на Т-вълната в електрокардиограмата
Съдови нарушения	
Нечести	Повишено кръвно налягане, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, кашлица
Нечести	Възпаление на горните дихателни пътища, конгестия на респираторния тракт, дисфония, алергичен ринит, дразнене в гърлото, конгестия на синусите, синдром на кашлица, свързана с горните дихателни пътища, ринорея
Редки	Ларингеална болка, хъркане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Чести	Гастро-езофагеална рефлуксна болест, повръщане, запек, диария, подуване на корема, коремна болка, зъбобол, диспепсия, флатуленция, сухота в устата
Нечести	Хематохезия, гастрит, промяна в режима на дефекация, оригване, афтозен стоматит, гингивална болка
Редки	Хематемеза, променени изпражнения, обложен език
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, сърбеж
Нечести	Еритем, акне, хиперхидроза, нощни изпотявания
Редки	Тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия, миалгия, болки в гърба
Нечести	Мускулни спазми, мускулноскелетна гръдна болка
Редки	Скованост на ставите, костохондрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Полакиурия, никтурия
Редки	Глюкозурия, полиурия

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Менорагия
Редки	Вагинално течение, сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Гръдна болка, уморяемост
Нечести	Гръден дискомфорт, грипозно заболяване, пирексия, астения, общо неразположение
Редки	Усещане за студ, киста
Изследвания	
Чести	Отклонения в чернодробни функционални тестове Отклонения в спермограмата, повишен С-реактивен протеин, намален калций в кръвта
*честотите са определени при постмаркетингово обсервационно кохортно проучване	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране в клинични проучвания преди разрешаване за употреба.

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени стандартни поддържащи мерки, както е необходимо.

Доказано е, че варениклин се диализира при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2), но липсва опит с диализа след предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система; Лекарства, използвани при нарушения, свързани с привикване; Лекарства, използвани при никотинова зависимост, АТС код: N07BA03

Механизъм на действие

Варениклин има висок афинитет и селективност на свързване към $\alpha 4\beta 2$ никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона, където действа като частичен агонист – съединение, което притежава едновременно агонистично действие с по-ниска от присъщата ефикасност на никотина и антагонистични действия в присъствието на никотин.

Електрофизиологични проучвания *in vitro* и невдохимични проучвания *in vivo* показват, че варениклин се свързва с $\alpha 4\beta 2$ никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона и стимулира рецептор-медирана активност, но в значително по-ниска степен от никотина. Никотинът се конкурира за същото място на свързване с човешкия $\alpha 4\beta 2$ nAChR (никотинов ацетилхолинов рецептор), към което варениклин има по-висок афинитет. Поради това варениклин може да блокира ефективно способността на никотина да активира напълно $\alpha 4\beta 2$

рецепторите и мезолимбичната допаминова система, невронният механизъм, стоящ в основата на затвърждаването на навика и усещането за удовлетворение при тютюнопушене. Варениклин е високо селективен и се свързва по-силно с рецепторния подтип $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0.15$ nM), отколкото с другите известни никотинови рецептори ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3,400$ nM) или с не-никотиновите рецептори и транспортни системи ($K_i > 1\mu\text{M}$ освен с 5-HT₃ рецепторите: $K_i=350$ nM).

Фармакодинамични ефекти

Ефикасността на СНАМРІХ за спиране на тютюнопушенето се дължи на частичното агонистично действие на варениклин на ниво $\alpha 4\beta 2$ никотинови рецептори, където свързването му произвежда ефект, достатъчен за облекчаване на симптомите на непреодолимо желание и на отнемане (агонистично действие), като едновременно води до намаляване на ефектите на удовлетворение от тютюнопушенето и затвърждаване на навика чрез предотвратяване на свързването на никотина с $\alpha 4\beta 2$ рецепторите (антагонистично действие).

Клинична ефикасност и безопасност

Вероятността за успех на терапиите за отказване от тютюнопушене е по-голяма при пациенти, които са мотивирани да спрат тютюнопушенето и, на които са осигурени допълнителен съвет и подкрепа.

Ефикасността на СНАМРІХ при спиране на тютюнопушенето е демонстрирана в 3 клинични проучвания, включващи хронични пушачи (≥ 10 цигари на ден). Две хиляди шестстотин и деветнадесет (2 619) пациенти са получавали 1 mg СНАМРІХ двукратно дневно (титрирани през първата седмица), 669 пациенти са получавали бупропион 150 mg двукратно дневно (също титрирани) и 684 пациенти са получавали плацебо.

Сравнителни клинични проучвания

Две идентични двойнослепи клинични проучвания са сравнили проспективно ефикасността на СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно), бупропион със забавено освобождаване (150 mg два пъти дневно) и плацебо за спиране на тютюнопушенето. В тези проучвания с продължителност 52 седмици пациентите са получавали лечение за 12 седмици, последвано от 40-седмична фаза без лечение.

Първична крайна точка на двете проучвания е била потвърдена с въглероден монооксид (CO), процентът на 4-седмичен непрекъснат отказ (4-week continuous quit rate - 4W-CQR) от седмица 9 до седмица 12. Първичната крайна точка за СНАМРІХ демонстрира статистическо превъзходство спрямо бупропион и плацебо.

След 40-седмичната фаза без лечение ключова вторична крайна точка за двете проучвания е била процентът на продължително въздържание (Continuous Abstinence - CA) на седмица 52. CA е дефинирана като частта от всички лекувани пациенти, които не са пушили (нито едно дръпване от цигара) от седмица 9 до седмица 52 и не са имали стойност на издишвания CO > 10 ppm.

Процентите на 4W-CQR (седмици 9 до 12) и CA (седмици 9 до 52) от проучвания 1 и 2 са включени в следващата таблица:

	Проучване 1 (n = 1022)		Проучване 2 (n = 1023)	
	4W CQR	СА Седм. 9-52	4W CQR	СА Седм. 9-52
СНАМРІХ	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Бупропион	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Плацебо	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Съотношение на шансовете СНАМРІХ спрямо плацебо	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Съотношение на шансовете СНАМРІХ спрямо бупропион	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Ефекти от тютюнопушенето като непреодолимо желание, отнемане и затвърждаване на навика, съобщавани от пациентите

В рамките и на двете проучвания 1 и 2 по време на активното лечение случаите на непреодолимо желание и отнемане са били значително намалени при пациенти, рандомизирани на СНАМРІХ в сравнение с плацебо. СНАМРІХ също потиска в значителна степен ефектите от затвърждаване на навика за тютюнопушене, които могат да поощрят пушаческото поведение при пациенти, които пушат по време на лечението, в сравнение с плацебо. Ефектът на варениклин върху случаите на непреодолимо желание, отнемане и затвърждаване на навика за тютюнопушене не са измерени през дългосрочната фаза на проследяване без лечение.

Проучване за трайност на въздържанието

Третото проучване е оценило ползата от допълнително 12-седмично лечение с СНАМРІХ върху трайността на въздържанието. Пациентите в това проучване (n=1 927) са получавали СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно за 12 седмици по отворен протокол. Пациентите, които са спрели да пушат до седмица 12, са били рандомизирани след това да получават или СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно), или плацебо за още 12 седмици при обща продължителност на проучването от 52 седмици.

Първичната крайна точка на проучването е бил процентът на потвърдено с СО продължително въздържание от тютюнопушене от седмица 13 до седмица 24 в двойнослепата терапевтична фаза. Ключова вторична крайна точка е бил процентът на продължително въздържание (СА) от седмица 13 до седмица 52.

Това проучване е показало ползата от допълнително 12-седмично лечение с СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно спрямо плацебо за траен отказ от тютюнопушене; превъзходството спрямо плацебо по отношение на СА се е запазило до седмица 52. Ключовите резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с СНАМРІХ, спрямо плацебо

	СНАМРІХ n = 602	Плацебо n = 604	Разлика (95% CI)	Съотношение на шансовете (95% CI)
СА* седм. 13 - 24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
СА* седм. 13 - 52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

*СА: процент на продължително въздържание

Понастоящем има ограничен клиничен опит с употребата на СНАМРІХ сред чернокожи, за да се определи клиничната ефикасност.

Гъвкава дата на спиране между седмица 1 и 5

Ефикасността и безопасността на варениклин е оценена при пушачи, имащи свободата да спрат да пушат между седмица 1 и 5 от лечението. При това 24 седмично проучване, пациентите са получавали лечение в продължение на 12 седмици, последвани от 12 седмична фаза на проследяване без лечение. 4-седмичният (седмица 9-12) CQR за варениклин и плацебо е бил съответно 53,9% и 19,4% (разлика = 34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%), а продължителното въздържание (СА) в седмици 9 -24 е било 35,2% (варениклин) срещу 12,7% (плацебо) (разлика = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). На пациенти, които не желаят или нямат възможност да определят дата за спиране на тютюнопушенето в рамките на 1-2 седмици, може да бъде предложено да започнат лечение и тогава сами да изберат дата за спиране в рамките на 5 седмици.

Проучване при участници, лекувани повторно с ШАМПИХ:

ШАМПИХ е оценен в двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване при 494 пациенти, които са направили предишен опит да откажат тютюнопушенето с ШАМПИХ и не са успели да го откажат, или са го възобновили след лечението. Пациентите, изпитали обезпокояващо нежелано събитие по време на предходното лечение, са изключвани. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към ШАМПИХ в доза 1 mg два пъти дневно (N=249) или плацебо (N=245) за 12 седмици лечение и проследени до 40 седмици след лечението. Включените в това проучване пациенти са приемали ШАМПИХ в миналото в опит за спиране на тютюнопушенето (с обща продължителност на лечението от минимум две седмици), поне три месеца преди включването им в проучването и са пушили в продължение на най-малко четири седмици.

Пациентите, лекувани с ШАМПИХ, са имали по-висок процент на потвърдено с СО въздържание от тютюнопушене от седмица 9 до седмица 12 и от седмица 9 до седмица 52 спрямо приемалите плацебо пациенти. Ключовите резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с ШАМПИХ, спрямо плацебо

	ШАМПИХ n=249	Плацебо n=245	Съотношение на шансовете (95% CI), стойност на p
СА* седм. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55) p<0, 0001
СА* седм. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41) p<0, 0001

*СА: процент на продължително въздържание

Постепенен подход за отказ от тютюнопушене

ШАМПИХ е оценен в 52-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 510 участници, които не са били в състояние или не са желали да откажат тютюнопушенето в рамките на четири седмици, но са желали да намалят тютюнопушенето постепенно в течение на 12-седмичен период, преди да се откажат. Участниците са били рандомизирани на ШАМПИХ 1 mg два пъти дневно (n=760) или плацебо (n=750) за 24 седмици и са били проследявани след лечението до седмица 52. Участниците са били инструктирани да намалят броя на изпушените цигари с най-малко 50 процента до края на първите четири седмици на лечение, последвани от още 50-процентно намаление от четвъртата до осмата седмица от лечението, с цел да достигнат пълно въздържание до седмица 12. След първоначалната 12-седмична фаза на намаляване пациентите са продължили лечението още 12 седмици. Участниците, лекувани с ШАМПИХ, са имали значително по-голям процент на продължително въздържание спрямо плацебо; основните резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с Champix, спрямо плацебо

	СНАМРИХ n=760	Плацебо n=750	Съотношение на шансовете (95% CI), p-стойности
СА* седм. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
СА* седм. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

*СА: процент на продължително въздържание

Профилът на безопасност на СНАМРИХ в това проучване е съпоставим с този при проучванията преди пускането на пазара.

Пациенти със сърдечно-съдово заболяване

СНАМРИХ е оценен в рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано проучване при пациенти със стабилно сърдечно-съдово заболяване (различно от или съпътстващо хипертония), което е било диагностицирано преди повече от 2 месеца. Пациентите са рандомизирани на СНАМРИХ 1 mg два пъти дневно (n=353) или плацебо (n=350) за 12 седмици и проследени след това 40 седмици след лечението. Трайният 4-седмичен отказ от тютюнопушене (CQR) при варениклин и плацебо е бил съответно 47,3% и 14,3%, а продължителното въздържание (СА) в периода седмица 9-52 е било 19,8% (варениклин) спрямо 7,4% (плацебо).

Случаите на смърт и сериозни сърдечно-съдови събития са оценени от комисия, заслепено. Следните оценени събития са настъпили с честота $\geq 1\%$ при всяка група на лечение по време на лечението (или по време на 30-дневния период след лечението): нефатален инфаркт на миокарда (1,1% спрямо 0,3% за СНАМРИХ и съответно за плацебо) и хоспитализация за стенокардия (0,6% спрямо 1,1%). Оценените събития по време на проследяването до 52^{па} седмица са включвали нужда от коронарна реваскуларизация (2,0% спрямо 0,6%), хоспитализация за стенокардия (1,7% спрямо 1,1%) и новодиагностицирана периферно-съдова болест (ПСБ) или хоспитализация за ПСБ-манипулация (1,4% спрямо 0,6%). Някои от пациентите, нуждаещи се от коронарна реваскуларизация, са били подложени на процедурата като част от овладяването на нефатален инфаркт на миокарда и хоспитализация за стенокардия. По време на 52-седмичното проучване, сърдечно-съдова смърт е настъпила при 0,3% от пациентите в рамото на СНАМРИХ и 0,6% от пациентите в рамото на плацебо.

Проведен е мета-анализ на 15 клинични проучвания с продължителност ≥ 12 седмици, включващ 7 002 пациенти (4 190 СНАМРИХ, 2 812 плацебо), с цел да се оцени систематично сърдечно-съдовата безопасност на СНАМРИХ. Проучването при пациенти със стабилно сърдечно-съдово заболяване, описано по-горе, е включено в мета-анализа.

Основният анализ на сърдечно-съдова безопасност включва появата и времето до настъпване на съставна крайна точка на значими нежелани сърдечно-съдови събития (ЗНСС), дефинирани като сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт. Тези събития, включени в крайната точка, са определени от заслепена, независима комисия. Като цяло, малък брой ЗНСС са настъпили по време на лечението, при проучванията, включени в мета-анализа (СНАМРИХ 7 [0,17%]; плацебо 2 [0,07%]). В допълнение, малък брой ЗНСС са настъпили до 30 дни след лечението (СНАМРИХ 13 [0,31%]; плацебо 6 [0,21%]).

Мета-анализът е показал, че експозицията на СНАМРИХ е довела до коефициент на риск за ЗНСС от 2,83 (95% доверителен интервал от 0,76 до 10,55; p=0,12) при пациенти по време на лечението и 1,95 (95% доверителен интервал от 0,79 до 4,82, p=0,15) при пациенти до 30 дни след лечението. Те са еквивалентни на изчислено увеличаване на ЗНСС от 6,5 и 6,3 на 1 000 пациентогодини, съответно на експозицията. Коефициентът на риск за ЗНСС е по-висок при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори в допълнение към тютюнопушенето, в

сравнение с този при пациенти без други сърдечно-съдови рискови фактори освен тютюнопушенето. При мета-анализа са установени сходни честоти на смъртност по всякакви причини (СНАМРІХ 6 [0,14%]; плацебо 7 [0,25%]) и сърдечно-съдова смъртност (СНАМРІХ 2 [0,05%]; плацебо 2 [0,07%]) в рамената на СНАМРІХ в сравнение с рамената на плацебо.

Проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност при участници със и без анамнеза за психично разстройство

Сърдечно-съдовата (СС) безопасност на СНАМРІХ е оценена в проучването при участници със и без анамнеза за психично разстройство (основното проучване; вж. точка 5.1 – Невропсихична безопасност) и неговото продължение без лечение – проучването за оценка на сърдечно-съдова безопасност, в което са включени 4 595 от 6 293 участници, завършили основното проучване (N = 8 058), и те са проследени до седмица 52. От всичките участници, лекувани в основното проучване, 1 749 (21,7%) са със среден СС риск, а 644 (8,0%) имат висок СС риск според Framingham скалата.

Първичната СС крайна точка е времето до значимо нежелано сърдечно-съдово събитие (ЗНСС), дефинирано като сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт по време на лечението. Събитията на смърт и сърдечно-съдовите събития са определени от заслепена, независима комисия.

В таблицата по-долу са представени честотите на ЗНСС и коефициентите на риск спрямо плацебо за всички терапевтични групи по време на лечението, както и кумулативните данни за лечение плюс 30 дни и до края на проучването.

	СНАМРІХ N = 2 016	Бупропион N = 2 006	NRT N = 2 022	Плацебо N = 2 014
<i>По време на лечение</i>				
ЗНСС, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>По време на лечението плюс 30 дни</i>				
ЗНСС, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>До края на проучването</i>				
ЗНСС, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Употребата на СНАМРІХ, бупропион и NRT не се свързва с увеличен риск от СС НС при пушачи, лекувани до 12 седмици и проследени за период до 1 година в сравнение с плацебо, въпреки че поради относително ниския брой събития като цяло връзката не може да бъде напълно изключена.

Пациенти с лека до умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Ефикасността и безопасността на СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно) за спиране на тютюнопушенето при пациенти с лека до умерена ХОББ са оценени в рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване. В това проучване с продължителност 52 седмици пациентите са получавали лечение за 12 седмици, последвано от 40-седмична фаза на проследяване без лечение. Първичната крайна точка на проучването е била траен 4-седмичен отказ от тютюнопушене, потвърден с въглероден монооксид (СО) от 9 до 12 седмица, а ключова вторична крайна точка - продължителното въздържание (СА) от 9 до

52 седмица. Профилът на безопасност на варениклин е сравним с данните от други клинични проучвания при общата популация, включително и по отношение на белодробните данни за безопасност.

Резултатите за траен 4-седмичен отказ (от 9 до 12 седмица) и процентът на продължително въздържание (от 9 до 52 седмица) са представени в следната таблица:

	Траен 4 - седмичен отказ	Продължително въздържание седмица 9 - 52
СНАМРИХ (n = 248)	42,3%	18,5%
Плацебо (n = 251)	8,8%	5,6%
Съотношение на шансовете (СНАМРИХ спрямо плацебо)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Проучване при пациенти с голям депресивен епизод (ГДЕ):

Ефикасността на варениклин е потвърдена в рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване върху 525 пациента с анамнеза за голям депресивен епизод през последните две години или такива, които са били на постоянна терапия. Честотата на прекратяване на тютюнопушенето при тази популация е била подобна на тази, отчетена при общата популация. Процентът на продължително въздържание между седмици 9-12 е бил 35,9% при групата, лекувана с варениклин, спрямо 15,6% при групата на плацебо (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)), а между седмици 9-52 е бил съответно 20,3 %, спрямо 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Най-честите нежелани лекарствени събития ($\geq 10\%$) при пациентите, приемащи варениклин, са били гадене (27,0% спрямо 10,4% на плацебо), главоболие (16,8% спрямо 11,2%), абнормни сънища (11,3% спрямо 8,2%), безсъние (10,9% спрямо 4,8%) и раздразнителност (10,9% спрямо 8,2%). По време на проучването не са установени различия между групата на варениклин и тази на плацебо при оценка по психиатричните скали, както и общо влошаване на депресията или други психиатрични симптоми, в нито една от двете лекувани групи.

Проучване при пациенти със стабилна шизофрения или шизоафективно разстройство:

Безопасността и поносимостта на варениклин са оценени в двойносляпо проучване при 128 пушачи със стабилна шизофрения или шизоафективно разстройство на антипсихотично лечение, рандомизирани 2:1 на варениклин (1 mg два пъти дневно) или плацебо за 12 седмици с 12-седмичен период на проследяване без лекарство.

Най-честите нежелани събития при пациенти, приемащи варениклин са гадене (23,8% спрямо 14,0% на плацебо), главоболие (10,7% спрямо 18,6% на плацебо) и повръщане (10,7% спрямо 9,3% на плацебо). Между докладваните невропсихични нежелани събития, безсънието е единственото събитие, докладвано и в двете групи при $\geq 5\%$ пациенти, в по-висока степен при групата на варениклин, отколкото при плацебо (9,5% спрямо 4,7%).

Като цяло не е наблюдавано влошаване на шизофренията при нито една от двете групи, измерено чрез психиатрични скали и не са наблюдавани общи промени в екстрапирамидната симптоматика.

При по-голям процент от пациентите в групата на варениклин се съобщава за суицидни мисли или поведение, преди включването в групата (анамнеза) и след края на активния период на лечение (на дни 33 до 85 след последната доза от лечението), в сравнение с групата на плацебо. По време на активния период на лечение, честотата на суицидно-свързани събития е сходна при пациентите, лекувани с варениклин и тези на плацебо (съответно 11 спрямо 9,3%). Процентът пациенти със суицидно-свързани събития във фазата на активно лечение, в сравнение с фазата след лечението е непроменен при групата на варениклин; при плацебо групата, този процент е по-нисък във фазата след лечението. Въпреки, че няма завършени самоубийства, при групата на варениклин е имало един опит за самоубийство при индивид,

чиято анамнеза включва няколко подобни опита. Наличните ограничени данни от това единично проучване на спиране на тютюнопушенето не са достатъчни, за да бъдат извадени категорични заключения за безопасността при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство.

Проучване за невропсихичната безопасност при участници със и без анамнеза за психично разстройство:

Варениклин е оценен в рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество и с плацебо проучване, включващо участници с анамнеза за психично нарушение (коhorta с психично нарушение, N = 4 074), както и такива без анамнеза за психично нарушение (коhorta без психично нарушение, N = 3 984). Участниците на възраст 18-75 години, пушили 10 или повече цигари на ден, са рандомизирани 1:1:1:1 на варениклин 1 mg два пъти дневно, бупропион лекарствена форма с удължено освобождаване 150 mg два пъти дневно, пластир за никотин-заместителна терапия (NRT) 21 mg/ден с постепенно намаляване на дозата или плацебо за период на лечение от 12 седмици; след това те са били проследявани за още 12 седмици след лечението.

Първичната крайна точка за безопасност е съставна, включваща следните невропсихични (НПС) нежелани събития: сериозни събития на тревожност, депресия, неестествено усещане, или враждебност и/или умерени или тежки епизоди на възбуда, агресия, делюзии, халюцинации, хомицидна идеация, мания, паника, параноя, психоза, суицидна идеация, суицидно поведение или извършено самоубийство.

В таблицата по-долу са представени процентите на съставната първична крайна точка за НПС нежелано събитие по терапевтична група и рисковите разлики (risk differences, RDs) (95% CI) спрямо плацебо в **коhortата без психично нарушение**.

В допълнение в таблицата е посочена подгрупата на НПС нежелано събитие на съставната крайна точка с тежка интензивност:

	Кохорта без психично нарушение N = 3 984			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
Брой на лекуваните пациенти	990	989	1 006	999
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) спрямо плацебо	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие с тежка интензивност, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = пластир за никотин заместителна терапия

Процентите на събитията в съставната крайна точка са ниски във всички терапевтични групи и са сходни или по-ниски за всяко от активните лечения в сравнение с плацебо. Употребата на варениклин, бупропион и NRT в коhortата без психично нарушение не се свързва със значително увеличен риск за НПС нежелани събития в съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (95% CIs са по-ниски или включват нула).

Процентът на участниците със суицидна идеация и/или поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (C-SSRS) е сходен между групите на варениклин и плацебо по време на лечението и при проследяването без лечение, както е посочено в таблицата:

	Кохорта без психично нарушение N = 3 984			
	Варениклин N = 990 n (%)	Бупропион N = 989 n (%)	NRT N = 1 006 n (%)	Плацебо N = 999 n (%)
По време на лечение				
Брой оценени	988	983	996	995
Суицидно поведение и/или идеация	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Суицидно поведение	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суицидна идеация	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
По време на проследяване				
Брой оценени	807	816	800	805
Суицидно поведение и/или идеация	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Суицидно поведение	0	1 (0,1)	0	0
Суицидна идеация	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=пластир за никотин заместителна терапия

Има едно извършено самоубийство, настъпило по време на лечението, при участник, лекуван с плацебо в кохортата без психично нарушение.

В таблицата по-долу са посочени честотите на съставната първична крайна точка за НПС нежелано събитие по терапевтична група и на RD (95% CI) спрямо плацебо в **кохортата с психично нарушение**. Посочени са и отделните компоненти на крайната точка.

В допълнение в таблицата е представена подгрупата на НПС нежелано събитие на съставната крайна точка с тежка интензивност:

	Кохорта с психично нарушение N = 4 074			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
Брой на лекуваните пациенти	1 026	1 017	1 016	1 015
Съставна първична крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) спрямо плацебо	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Компоненти на първичната крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%):				
Тревожност ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Депресия ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Чувство на абнормност ^a	0	1 (0,1)	0	0
Враждебност ^a	0	0	0	0
Ажитация ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Агресия ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Делюзии ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Халюцинации ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Хомицидна идеация ^b	0	0	0	0
Мания ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Паника ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Параноя ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Психоза ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Суицидно поведение ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Суицидна идеация ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Завършено самоубийство ^b	0	0	0	0
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие с тежка интензивност, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aСтепен = нежелано събитие с тежка интензивност; ^bСтепен = нежелано събитие с умерена и тежка интензивност; NRT=лепенка за никотин заместителна терапия

Съобщават се повече събития при пациентите в кохортата с психично нарушение във всяка терапевтична група в сравнение с кохортата без психично нарушение и честотата на събитията в съставната крайна точка е по-висока за всяко от активните лечения в сравнение с плацебо. Въпреки това, употребата на варениклин, бупропион и NRT в кохортата с психично нарушение не се свързва със значително увеличен риск за НПС нежелани събития в съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (95% CIs включват нула).

В кохортата с психично нарушение процентът на участниците със суицидна идеация и/или поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (C-SSRS) е сходен между групите на варениклин и плацебо по време на лечение и при проследяването без лечение, както е посочено в таблицата по-долу:

	Кохорта с психично нарушение			
	N = 4 074			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
	N = 1 026 n (%)	N = 1 017 n (%)	N = 1 016 n (%)	N = 1 015 n (%)
По време на лечение				
Брой оценени	1 017	1 012	1 006	1 006
Суицидно поведение и/или идеация	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Суицидно поведение	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Суицидна идеация	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
По време на проследяване				
Брой оценени	833	836	824	791
Суицидно поведение и/или идеация	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Суицидно поведение	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суицидна идеация	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=Лепенка за никотин заместителна терапия

В кохортата с психично нарушение не се съобщава за извършени самоубийства.

Най-често съобщаваните нежелани събития при участниците, лекувани с варениклин в това проучване, са подобни на наблюдаваните в проучванията преди пускането на пазара. И в двете кохорти при участниците, лекувани с варениклин, е демонстрирано статистическо превъзходство на потвърдено с СО въздържание по време на седмици от 9 до 12 и от 9 до 24 в сравнение с участниците, лекувани с бупропион, никотинова лепенка и плацебо (моля, вж. таблицата по-долу).

Основните резултати за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

	Кохорта без психично нарушение	Кохорта с психично нарушение
СА 9-12 n/N (%)		
Варениклин	382/1 005 (38,0%)	301/1 032 (29,2%)
Бупропион	261/1 001 (26,1%)	199/1 033 (19,3%)
NRT	267/1 013 (26,4%)	209/1 025 (20,4%)
Плацебо	138/1 009 (13,7%)	117/1 026 (11,4%)
Сравнения на лечението: съотношение на шансовете (95% CI), p стойност		
Варениклин спрямо Плацебо	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Бупропион спрямо Плацебо	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT спрямо Плацебо	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Варениклин спрямо Бупропион	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Варениклин спрямо NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001

	Кохорта без психично нарушение	Кохорта с психично нарушение
СА 9-24 n/N (%)		
Варениклин	256/1 005 (25,5%)	189/1 032 (18,3%)
Бупропион	188/1 001 (18,8%)	142/1 033 (13,7%)
NRT	187/1 013 (18,5%)	133/1 025 (13,0%)
Плацебо	106/1 009 (10,5%)	85/1 026 (8,3%)
Сравнения на лечението: съотношение на шансовете (95% CI), p стойност		
Варениклин спрямо Плацебо	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Бупропион спрямо Плацебо	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT спрямо Плацебо	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Варениклин спрямо Бупропион	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Варениклин спрямо NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008
СА = честота на продължително въздържание; CI = доверителен интервал; NRT=лепенка за никотин заместителна терапия		

Мета-анализи за невропсихична безопасност и обсервационни проучвания:

Анализите на данни от клинични проучвания не дават доказателства за увеличен риск от сериозни невропсихични събития с варениклин, в сравнение с плацебо. Освен това независимите обсервационни проучвания не подкрепят повишения риск от сериозни невропсихични събития при пациенти, лекувани с варениклин, отколкото при пациенти, подложени на NRT, или приемащи бупропион.

Прекратяване на лечението

Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 11,4% за варениклин спрямо 9,7% за плацебо. В тази група честотите на прекратяване на лечението за най-честите нежелани реакции при лекуваните с варениклин пациенти са както следва: гадене (2,7% спрямо 0,6% за плацебо), главоболие (0,6% спрямо 1,0% за плацебо), безсъние (1,3% спрямо 1,2% за плацебо) и патологични сънища (0,2% спрямо 0,2% за плацебо).

Анализ на клинични изпитвания:

Проведен е мета-анализ на 5 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи 1907 пациенти (1130 варениклин, 777 плацебо), за оценка на суицидната идеация и поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS). Този мета-анализ включва едно проучване (N=127) при пациенти с анамнеза за шизофрения или шизоафективно разстройство и друго (N=525) при пациенти с анамнеза за депресия. Както е видно от таблицата по-долу, резултатите не показват ръст в честотата на суицидна идеация и/или поведение при пациентите, лекувани с варениклин, спрямо тези, приемащи плацебо. От 55 пациенти, съобщили суицидна идеация или поведение, 48 (24 варениклин, 24 плацебо) са от двете проучвания, включващи пациенти с анамнеза за шизофрения, шизоафективно разстройство или депресия. Малък брой пациенти съобщават такива реакции в останалите три изпитвания (4 варениклин, 3 плацебо).

Брой пациенти и съотношение на рисковете за суицидна идеация и/или поведение по скалата C-SSRS от мета-анализ на 5 клинични проучвания – сравнение между варениклин и плацебо:

	Варениклин (N=1130)	Плацебо (N=777)
Пациенти със суицидна идеация и/или поведение* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Експозиция в пациентогодини	325	217
Съотношение на рисковете # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* От тях по един пациент във всяко рамо съобщава суицидно поведение

** Пациенти с реакции до 30 дни след лечението; процентите не са претеглени по проучване

RR на честотите на 100 пациентогодини

Проведен е мета-анализ на 18 двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания за оценка на невропсихичната безопасност на варениклин. Тези проучвания включват гореописаните 5, използващи C-SSRS, и общо 8 521 пациенти (5 072 варениклин, 3 449 плацебо), някои от които – с психични състояния. Резултатите показват подобна честота на комбинираните невропсихични нежелани реакции – освен нарушенията на съня – при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с тези, приемащи плацебо, със съотношение на рисковете (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 – 1,15). Обобщените данни от тези 18 проучвания показват подобна честота при отделните категории психични събития при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с тези, приемащи плацебо. Таблицата по-долу описва най-често ($\geq 1\%$) съобщаваните категории нежелани събития, свързани с психичната безопасност – освен нарушения и смущения на съня.

Психични нежелани събития, възникващи при $\geq 1\%$ от пациентите, по обобщени данни от 18 клинични проучвания:

	Варениклин (N=5072)	Плацебо (N=3449)
Нарушения и симптоми на безпокойство	253 (5,0)	206 (6,0)
Нарушения и смущения, свързани с депресивно настроение	179 (3,5)	108 (3,1)
Други нарушения и смущения на настроението*	116 (2,3)	53 (1,5)

* Некласифицирани по друг начин

Броят (процентите) съответства на броя пациенти, съобщаващи събитието

Обсервационни проучвания

Четири обсервационни проучвания, всяко от които включващо от 10 000 до 30 000 потребители на варениклин в коригираните анализи, сравняват риска от сериозни невропсихични събития, включително невропсихично хоспитализиране, фатално и нефатално самонараняване, при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с такива, подложени на NRT, или приемащи бупропион. Всички проучвания са с ретроспективна кохорта и включват пациенти със и без психична анамнеза. Всички проучвания използват статистически методи за контролиране на смущаващите фактори, включително предпочитано предписване на варениклин на по-здрави пациенти, въпреки че има вероятност за остатъчни смущаващи фактори.

При две от проучванията не се открива разлика в риска за невропсихично хоспитализиране между потребителите на варениклин и на никотинови лепенки (коefficient на риск [HR] 1,14; 95% доверителен интервал [CI]: 0,56 – 2,34 в първото проучване и 0,76; 95% CI: 0,40 – 1,46 във второто). Възможността за откриване на разликите в тези две проучвания е ограничена. Третото проучване не отчита разлика в риска за психични нежелани реакции, диагностицирани при посещение в отделение за спешна помощ или стационарен прием, между потребителите на варениклин и бупропион (HR 0,85; 95% CI: 0,55 – 1,30). Въз основа на съобщенията от постмаркетинговия опит бупропион може да е свързан с невропсихични нежелани събития.

Четвъртото проучване не показва данни за по-висок риск от фатално или нефатално самонараняване (HR 0,88; 95% CI: 0,52 – 1,49) при пациентите, приемащи варениклин, отколкото при тези, подложени на NRT. Честотата на регистрираните самоубийства е ниска през трите месеца от започване на която и да е лекарствена терапия (два случая сред 31 260 потребители на варениклин и шест случая сред 81 545 потребители на NRT).

Кохортно проучване при бременност

В популационно кохортно проучване се сравняват кърмачета, с експозиция на ШАМПИХ *in utero* (N=335), с кърмачета, родени от майки, които са пушили по време на бременността (N=78 412), и с кърмачета, родени от майки непушачки (N=806 438). В това проучване при кърмачетата, с експозиция на ШАМПИХ *in utero*, в сравнение с кърмачетата, родени от майки, които са пушили по време на бременността, се наблюдават по-ниски честоти на вродени малформации (3,6% спрямо 4,3%), мъртвородени деца (0,3% спрямо 0,5%), преждевременни раждания (7,5% спрямо 7,9%), по-малък размер за гестационната възраст (12,5% спрямо 17,1%), както и преждевременно разкъсване на мембраната (3,6% спрямо 5,4%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална плазмена концентрация на варениклин настъпва обикновено до 3 - 4 часа след перорално приложение. След приложение на многократни перорални дози при здрави доброволци стационарно състояние се достига в рамките на 4 дни. Абсорбцията е практически пълна след перорално приложение и системната наличност е висока. Пероралната бионаличност на варениклин не се повлиява от храна или времето на приемане на лекарството през денонощието.

Разпределение

Варениклин се разпределя в тъканите, включително мозъка. Привидният обем на разпределение е средно 415 литра (%CV = 50) в стационарно състояние. Свързването на варениклин с плазмените протеини е ниско ($\leq 20\%$) и независимо както от възрастта, така и от бъбречната функция. При гризачи варениклин преминава през плацентата и се екскретира в млякото.

Биотрансформация

Варениклин претърпява минимален метаболизъм, като 92% се екскретират в непроменен вид в урината и под 10% се екскретират като метаболити. Второстепенните метаболити в урината включват варениклин N-карбамоилглюкуронид и хидроксиварениклин. В кръвообращението варениклин представлява 91% от наличното лекарство. Второстепенните циркулиращи метаболити включват N-карбамоилглюкуронид и N-глюкозилварениклин.

In vitro проучванията показват, че варениклин не инхибира цитохром P450 ензимите (IC₅₀ > 6,400 ng/ml). P450 ензимите, изследвани за инхибиране са: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5. Същевременно, при човешки хепатоцити *in vitro* е установено, че варениклин не индуцира активността на цитохром P450 ензимите 1A2 и 3A4. По тази причина не е вероятно варениклин да промени фармакокинетиката на вещества, които се метаболизират основно чрез цитохром P450 ензимите.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на варениклин е приблизително 24 часа. Бъбречното елиминиране на варениклин е главно чрез гломерулна филтрация заедно с активна тубулна секреция посредством органичната катионна транспортна система OCT2 (вж. точка 4.5).

Линейност/нелинейност

Варениклин показва линейна кинетика, когато се прилага като единична (0,1 до 3 mg) или многократни (1 до 3 mg дневно) дози.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Липсват клинично значими разлики във фармакокинетиката на варениклин, дължащи се на възраст, раса, пол, тютюнопушене или съпътстващи лекарствени продукти, както е демонстрирано в конкретни фармакокинетични проучвания и в популационни фармакокинетични анализи.

Чернодробно увреждане

Поради липса на значим чернодробен метаболизъм фармакокинетиката на варениклин не би трябвало да се промени при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на варениклин не се променя при индивиди с леко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс > 50 ml/min и ≤ 80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и ≤ 50 ml/min) експозицията на варениклин нараства 1,5 пъти в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция (изчислен креатининов клирънс > 80 ml/min). При индивиди с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) експозицията на варениклин нараства 2,1 пъти. При индивиди с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) варениклин ефективно се отстранява с хемодиализа (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на варениклин при пациенти в старческа възраст (65 - 75 години) с нормална бъбречна функция е сходна с тази при по-млади възрастни пациенти (вж. точка 4.2). За пациенти в старческа възраст с понижена бъбречна функция, моля, вижте точка 4.2.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на варениклин след еднократно и многократно прилагане е изследвана при педиатрични пациенти на възраст между 12 и 17 години (включително) и е била приблизително пропорционална на дозата в проучвания дозов интервал от 0,5 mg до 2 mg дневно. Системната експозиция при стационарно състояние при юноши с телесно тегло > 55 kg, оценена чрез AUC (0-24) е била сравнима с установената за същите дози при възрастна популация. При прилагане на 0,5 mg два пъти дневно, дневната експозиция на варениклин при стационарно състояние е била средно по-висока (с приблизително 40%) при юноши с телесно тегло ≤ 55 kg, в сравнение с установената при възрастни. Ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не е установена и не може да бъде направена препоръка за дозировката (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, фертилитет и ембрио-фетално развитие. При мъжки плъхове, получавали варениклин 2 години, е настъпило доза-зависимо нарастване на честотата на хибернома (тумор на кафявата мастна тъкан). Сред потомството на бременни плъхове, третирани с варениклин, е имало намаляване на фертилитета и повишаване на стряскащия отговор на слухови стимули (вж. точка 4.6). Тези ефекти са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малка релевантност към клиничната употреба. Неклиничните данни сочат, че варениклин има

затвърждаващи навика свойства, макар че е с по-слабо действие от никотина. В клиничните проучвания при хора варениклин показва нисък потенциал по отношение на злоупотреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетките

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Индиго кармин алуминиев лак E132
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Бутилки: 2 години
Блистери: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери:
Да се съхранява под 30°C.

Бутилка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE):
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка за поддържащо лечение

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки по 1 mg вторична термозапечатана опаковка карта.

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки по 1 mg вторична термозапечатана опаковка карта.

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 112 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PCTFE/ PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 140 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки по 1 mg във вторична термозапечатана опаковка карта.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки по 1 mg във вторична термозапечатана опаковка карта.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 112 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща 140 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца капачка, с индукционно запечатване с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащ 56 филмирани таблетки по 1 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/360/002
EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013
EU/1/06/360/015

EU/1/06/360/016
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 29 юни 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 0,5 mg филмирани таблетки

СНАМРІХ 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg варениклин (varenicline) (като тартрат).

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg варениклин (varenicline) (като тартрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

0,5 mg филмирани таблетки с размери 4 mm x 8 mm: бели, с формата на капсула, двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “СНХ 0.5” от другата страна.

1,0 mg филмирани таблетки с размери 5 mm x 10 mm: светлосини с формата на капсула, двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “СНХ 1.0” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

СНАМРІХ е показан за спиране на тютюнопушенето при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 1 mg варениклин два пъти дневно, предшествана от 1-седмичен курс на титриране, както следва:

Ден 1 – 3:	0,5 mg веднъж дневно
Ден 4 – 7:	0,5 mg два пъти дневно
Ден 8 – край на лечението:	1 mg два пъти дневно

Пациентът трябва да определи дата за спиране на тютюнопушенето. Приемът на СНАМРІХ трябва обичайно да започне 1-2 седмици преди тази дата (вж. точка 5.1). Пациентите трябва да бъдат лекувани с СНАМРІХ 12 седмици.

При пациенти, които са спрели успешно тютюнопушенето в края на 12-те седмици, може да се има предвид допълнителен 12-седмичен курс на лечение с СНАМРІХ по 1 mg два пъти дневно за трайност на въздържанието (вж. точка 5.1).

При пациенти, които не са в състояние или не желаят рязко да спрат тютюнопушенето, трябва да се обмисли постепенен подход за отказ от тютюнопушене с СНАМРІХ. Пациентите трябва да намалят тютюнопушенето през първите 12 седмици от лечението и да се откажат от

тютюнопушенето до края на този период на лечение. След това трябва да продължат да приемат СНАМРІХ още 12 седмици за общо 24 седмици лечение (вж. точка 5.1).

Пациентите, мотивирани да се откажат и неуспели да спрат тютюнопушенето при предходно лечение с СНАМРІХ, или възобновили тютюнопушенето след лечението, могат да имат полза от друг опит за спиране на тютюнопушенето с СНАМРІХ (вж. точка 5.1).

Дозата може да се понижи временно или трайно до 0,5 mg два пъти дневно при пациенти, които не могат да понесат нежеланите реакции на СНАМРІХ.

При лечението за отказване от тютюнопушенето рискът от възобновяване на тютюнопушенето е повишен в периода, непосредствено след края на лечението. При пациенти с висок риск от възобновяване на тютюнопушенето може да се има предвид постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Тъй като при пациентите в старческа възраст вероятността за намалена бъбречна функция е по-голяма, предписващите лекари трябва да имат предвид бъбречния статус на пациента в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко (изчислен креатининов клирънс > 50 ml/min и ≤ 80 ml/min) до умерено (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и ≤ 50 ml/min) бъбречно увреждане.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, които не могат да понесат нежеланите реакции, дозировката може да бъде намалена на 1 mg веднъж дневно.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) препоръчителната доза СНАМРІХ е 1 mg веднъж дневно. Началният прием трябва да бъде 0,5 mg веднъж дневно за първите 3 дни, след което да се увеличи на 1 mg веднъж дневно. Поради недостатъчен клиничен опит с СНАМРІХ при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, лечението не се препоръчва при тази популация от пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на СНАМРІХ при деца или юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировка.

Начин на приложение

СНАМРІХ е за перорално приложение и таблетките трябва да се поглъщат цели с вода. СНАМРІХ може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефект от спиране на тютюнопушенето

Физиологичните промени в резултат на спиране на тютюнопушенето, със или без лечение с СНАМРІХ, могат да променят фармакокинетиката и фармакодинамиката на някои лекарствени продукти, поради което да е необходима корекция на дозировката (примерите включват теофилин, варфарин и инсулин). Тъй като тютюнопушенето индуцира CYP1A2, спирането на тютюнопушенето може да доведе до нарастване на плазмените нива на субстрати на CYP1A2.

Невропсихични симптоми

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за промени в поведението или мисленето, тревожност, психоза, променливо настроение, агресивно поведение, депресия, суицидна идеация и поведение и опити за самоубийство при пациенти, опитващи се да спрат тютюнопушенето с СНАМРІХ.

Проведено е голямо, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество и с плацебо проучване за сравняване на риска от сериозни невропсихични събития при пациенти със и без анамнеза за психично разстройство, лекувани за отказване от тютюнопушене с варениклин, бупропион, пластир за никотин-заместителна терапия (NRT) или плацебо. Първичната крайна точка за безопасност е съставна, включваща невропсихични нежелани събития, съобщени при постмаркетинговия опит.

Употребата на варениклин при пациенти със или без анамнеза за психично разстройство не е свързана с увеличен риск от сериозни невропсихични нежелани събития при съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1 **Фармакодинамични свойства - Проучване при участници със и без анамнеза за психично нарушение**).

Депресивното настроение, рядко включващо суицидна идеация и опит за самоубийство, може да бъде симптом на никотиновото отнемане.

Клиницистите трябва да имат предвид възможната поява на сериозни невропсихични симптоми при пациенти, опитващи се да прекратят тютюнопушенето със или без лечение. Ако по време на лечение с варениклин се появят сериозни невропсихични симптоми, пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на варениклин и да се свържат с медицински специалист за преоценка на лечението.

Анамнеза за психични нарушения

Спирането на тютюнопушенето със или без фармакотерапия се свързва с обостряне на подлежащо психично заболяване (напр. депресия).

При проучванията за отказване от тютюнопушене с СНАМРІХ са събрани данни при пациенти с анамнеза за психични нарушения (вж. точка 5.1).

В клинично проучване за спиране на тютюнопушенето невропсихични нежелани събития са докладвани по-често при пациентите с анамнеза за психични нарушения в сравнение с тези без анамнеза за психични нарушения, независимо от лечението (вж. точка 5.1).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за психично заболяване, като в тези случаи пациентите трябва да бъдат съветвани по подходящ начин.

Припадъци

По време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит са получени съобщения за припадъци при пациенти, лекувани с СНАМРІХ, с или без анамнеза за припадъци. СНАМРІХ

трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално биха могли да понижат гърчовия праг.

Спиране на лечението

В края на лечението спирането на СНАМРІХ е било свързано с повишена раздразнителност, желание за пушене, депресия и/или безсъние при до 3% от пациентите. Предписващият лекар трябва съответно да информира пациента и да обсъди или да има предвид необходимостта от постепенно намаляване на дозата.

Сърдечно-съдови събития

Пациентите, приемащи СНАМРІХ, трябва да бъдат инструктирани да информират своя лекар при появата на нови или влошаване на съществуващи сърдечно-съдови симптоми и да потърсят веднага медицинска помощ, ако изпитат признаци и симптоми на миокарден инфаркт или инсулт (вж. точка 5.1).

Реакции на свръхчувствителност

Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, при пациенти, лекувани с варениклин. Клиничните белези са включвали подуване на лицето, устата (езика, устните и венците), шията (гърлото и ларинкса) и крайниците. Има редки съобщения за животозастрашаващ ангиоедем, налагащ спешна медицинска помощ, поради нарушение на дишането. Пациенти с тези симптоми трябва да прекратят лечението с варениклин и незабавно да се свържат с медицински специалист.

Кожни реакции

Има също постмаркетингови съобщения за редки, но тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, при пациенти, приемащи варениклин. Тъй като тези кожни реакции могат да са животозастрашаващи, пациентите трябва да прекратят лечението при първия признак на обрив или кожна реакция и незабавно да се свържат с медицински специалист.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на характеристиките на варениклин и клиничния опит до момента СНАМРІХ няма клинично значими лекарствени взаимодействия. Не се препоръчва корекция на дозировката на СНАМРІХ или едновременно прилаганите лекарствени продукти, изброени по-долу.

In vitro проучвания показват, че е малко вероятно варениклин да промени фармакокинетиката на съединения, метаболизирани предимно чрез цитохром Р450 ензими.

Освен това, тъй като метаболизмът на варениклин представлява по-малко от 10% от неговия клирънс, малко вероятно е активни вещества, за които е известно, че взаимодействат със системата цитохром Р450, да променят фармакокинетиката на варениклин (вж. точка 5.2) и по тази причина не се изисква корекция на дозата на СНАМРІХ.

In vitro проучвания демонстрират, че варениклин в терапевтични концентрации не инхибира бъбречните транспортни протеини при човек. По тази причина е малко вероятно активни вещества, които се излъчват чрез бъбречна секреция (напр. метформин – вж. по-долу), да бъдат повлияни от варениклин.

Метформин

Варениклин не повлиява фармакокинетиката на метформин. Метформин няма ефект върху фармакокинетиката на варениклин.

Циметидин

Едновременното приложение на циметидин и варениклин повишава системната експозиция на варениклин с 29% поради понижаване на бъбречния клирънс на варениклин. На базата на едновременно приложение с циметидин при пациенти с нормална бъбречна функция, или при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, не се препоръчва корекция на дозата. При пациенти с тежко бъбречно увреждане едновременното приложение на циметидин и варениклин трябва да се избягва.

Дигоксин

Варениклин не променя фармакокинетиката в стационарно състояние на дигоксин.

Варфарин

Варениклин не променя фармакокинетиката на варфарин. Протромбиновото време (INR) не се засяга от варениклин. Спирането на тютюнопушенето само по себе си може да доведе до промени във фармакокинетиката на варфарин (вж. точка 4.4).

Алкохол

Има ограничени клинични данни за каквото и да е възможно взаимодействие между алкохол и варениклин. Данни от постмаркетинговия опит съобщават за повишени интоксикаращи ефекти на алкохола при пациенти, лекувани с варениклин. Причинно-следствената връзка между тези събития и варениклин не е установена.

Употреба заедно с друго лечение за спиране на тютюнопушенето

Бупропион

Варениклин не промени фармакокинетиката в стационарно състояние на бупропион.

Никотин заместителна терапия (NRT)

Когато варениклин и трансдермална NRT са били приложени едновременно при пушачи за 12 дни, е имало статистически значимо понижаване на средното систолно кръвно налягане (средно 2,6 mmHg), измерено през последния ден на проучването. В това проучване честотата на гадене, главоболие, повръщане, замаяване, диспепсия и умора е била по-голяма при комбинацията, отколкото при NRT самостоятелно.

Безопасността и ефикасността на CHAMPIX в комбинация с други средства за спиране на тютюнопушенето не са проучени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, причинена от варениклин (вж. точка 5.1).

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на варениклин по време на бременност (вж. точка 5.1).

Кърмене

Не е известно дали варениклин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни предполагат, че варениклин се екскретира в млякото. Решение дали да бъде продължено/прекъснато кърменето, или да бъде продължено/прекъснато лечението с СНАМРІХ, трябва да бъде взето при отчитане на ползата от кърмене за детето и ползата от лечение с СНАМРІХ за жената.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на варениклин върху фертилитета.

Неклиничните данни, основани на стандартните проучвания върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, не показват риск при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

СНАМРІХ повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. СНАМРІХ може да причини замайване и сънливост и по този начин да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират, да не работят със сложни машини и да не участват в други потенциално опасни дейности, докато стане ясно дали този лекарствен продукт влияе на способността им да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Спирането на тютюнопушенето със или без лечение е свързано с различни симптоми.

Например, при пациенти, които се опитват да спират тютюнопушенето, са съобщавани дисфорично или потиснато настроение; безсъние, раздразнителност, чувство на неудовлетвореност или гняв; тревожност; затруднена концентрация; неспокойствие; понижена сърдечна честота; повишен апетит или наддаване на тегло. Нито в дизайна, нито в анализа на проучванията с СНАМРІХ не са правени опити за разграничаване на нежеланите реакции, свързани с лечението с проучваното лекарство, от такива, възможно свързани с отнемането на никотина. Нежеланите лекарствени реакции се основават на оценка на данните от проучвания преди пускането на пазара, фаза 2-3 и са актуализирани въз основа на сборни данни от 18 плацебо-контролирани проучвания, проведени преди и по време на постмаркетинговия период, включващи приблизително 5 000 пациенти, лекувани с варениклин.

При пациенти, лекувани с препоръчителната доза от 1 mg два пъти дневно след начален период на титриране, най-често съобщаваното нежелано събитие е било гадене (28,6%). В повечето случаи гадене е настъпвало в началото на терапевтичния период, било е леко до умерено по тежест и рядко е водело до прекъсване на лечението.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблицата по-долу всички нежелани реакции, които са настъпили с честота, по-голяма от плацебо, са изброени по системно-органен клас и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести	Назофарингит
Чести	Бронхит, синусит
Нечести	Гъбична инфекция, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Понижен брой на тромбоцитите
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Повишено тегло, понижен апетит, повишен апетит
Нечести	Хипергликемия
Редки	Захарен диабет, полидипсия
Психични нарушения	
Много чести	Патологични сънища, безсъние
Нечести	Суицидна идеация, агресия, паническа реакция, патологично мислене, безпокойство, колебания в настроението, депресия*, тревожност*, халюцинации*, повишено либидо, понижено либидо
Редки	Психоза, сомнамбулизъм, патологично поведение, дисфория, брадифрения
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболіе
Чести	Сънливост, замайване, дисгеузия
Нечести	Припадъци, тремор, сънливост, хипоестезия
Редки	Мозъчно-съдов инцидент, хипертония, дизартрия, нарушена координация, хипогеузия, нарушение на циркадния ритъм на съня
Нарушения на очите	
Нечести	Конюнктивит, болки в очите
Редки	Скотом, промяна в цвета на склерите, мидриаза, фотофобия, миопия, повишена лакримация
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Нечести	Инфаркт на миокарда, стенокардия, тахикардия, палпитации, повишена сърдечна честота
Редки	Предсърдно мъждене, депресия на ST-сегмента в електрокардиограмата, понижена амплитуда на Т-вълната в електрокардиограмата
Съдови нарушения	
Нечести	Повишено кръвно налягане, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, кашлица
Нечести	Възпаление на горните дихателни пътища, конгестия на респираторния тракт, дисфония, алергичен ринит, дразнене в гърлото, конгестия на синусите, синдром на кашлица, свързана с горните дихателни пътища, ринорея
Редки	Ларингеална болка, хъркане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Чести	Гастро-езофагеална рефлуксна болест, повръщане, запек, диария, подуване на корема, коремна болка, зъбобол, диспепсия, флатуленция, сухота в устата
Нечести	Хематохезия, гастрит, промяна в режима на дефекация, оригване, афтозен стоматит, гингивална болка
Редки	Хематемеза, променени изпражнения, обложен език

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, сърбеж
Нечести	Еритем, акне, хиперхидроза, нощни изпотявания
Редки	Тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия, миалгия, болки в гърба
Нечести	Мускулни спазми, мускулноскелетна гръдна болка
Редки	Скованост на ставите, костохондрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Полакиурия, никтурия
Редки	Глюкозурия, полиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Менорагия
Редки	Вагинално течение, сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Гръдна болка, уморяемост
Нечести	Гръден дискомфорт, грипозно заболяване, пирексия, астения, общо неразположение
Редки	Усещане за студ, киста
Изследвания	
Чести	Отклонения в чернодробни функционални тестове Отклонения в спермограмата, повишен С-реактивен протеин, намален калций в кръвта
*честотите са определени при постмаркетингово обсервационно кохортно проучване	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране в клинични проучвания преди разрешаване за употреба.

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени стандартни поддържащи мерки, както е необходимо.

Доказано е, че варениклин се диализира при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2), но липсва опит с диализа след предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система; Лекарства, използвани при нарушения, свързани с привикване; Лекарства, използвани при никотинова зависимост, АТС код: N07BA03

Механизъм на действие

Варениклин има висок афинитет и селективност на свързване към $\alpha 4\beta 2$ никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона, където действа като частичен агонист – съединение, което притежава едновременно агонистично действие с по-ниска от присъщата ефикасност на никотина и антагонистични действия в присъствието на никотин.

Електрофизиологични проучвания *in vitro* и неврохимични проучвания *in vivo* показват, че варениклин се свързва с $\alpha 4\beta 2$ никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона и стимулира рецептор-медирана активност, но в значително по-ниска степен от никотина. Никотинът се конкурира за същото място на свързване с човешкия $\alpha 4\beta 2$ nAChR (никотинов ацетилхолинов рецептор), към което варениклин има по-висок афинитет. Поради това варениклин може да блокира ефективно способността на никотина да активира напълно $\alpha 4\beta 2$ рецепторите и мезолимбичната допаминова система, невронният механизъм, стоящ в основата на затвърждаването на навика и усещането за удовлетворение при тютюнопушене. Варениклин е високо селективен и се свързва по-силно с рецепторния подтип $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0.15$ nM), отколкото с другите известни никотинови рецептори ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3,400$ nM) или с не-никотиновите рецептори и транспортни системи ($K_i > 1\mu\text{M}$ освен с 5-HT₃ рецепторите: $K_i=350$ nM).

Фармакодинамични ефекти

Ефикасността на СНАМРІХ за спиране на тютюнопушенето се дължи на частичното агонистично действие на варениклин на ниво $\alpha 4\beta 2$ никотинови рецептори, където свързването му произвежда ефект, достатъчен за облекчаване на симптомите на непреодолимо желание и на отнемане (агонистично действие), като едновременно води до намаляване на ефектите на удовлетворение от тютюнопушенето и затвърждаване на навика чрез предотвратяване на свързването на никотина с $\alpha 4\beta 2$ рецепторите (антагонистично действие).

Клинична ефикасност и безопасност

Вероятността за успех на терапиите за отказване от тютюнопушене е по-голяма при пациенти, които са мотивирани да спрат тютюнопушенето и, на които са осигурени допълнителен съвет и подкрепа.

Ефикасността на СНАМРІХ при спиране на тютюнопушенето е демонстрирана в 3 клинични проучвания, включващи хронични пушачи (≥ 10 цигари на ден). Две хиляди шестстотин и деветнадесет (2 619) пациенти са получавали 1 mg СНАМРІХ двукратно дневно (титрирани през първата седмица), 669 пациенти са получавали бупропион 150 mg двукратно дневно (също титрирани) и 684 пациенти са получавали плацебо.

Сравнителни клинични проучвания

Две идентични двойнослепи клинични проучвания са сравнили проспективно ефикасността на СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно), бупропион със забавено освобождаване (150 mg два пъти дневно) и плацебо за спиране на тютюнопушенето. В тези проучвания с продължителност 52 седмици пациентите са получавали лечение за 12 седмици, последвано от 40-седмична фаза без лечение.

Първична крайна точка на двете проучвания е била потвърдена с въглероден монооксид (CO), процентът на 4-седмичен непрекъснат отказ (4-week continuous quit rate - 4W-CQR) от седмица 9 до седмица 12. Първичната крайна точка за СНАМРІХ демонстрира статистическо превъзходство спрямо бупропион и плацебо.

След 40-седмичната фаза без лечение ключова вторична крайна точка за двете проучвания е била процентът на продължително въздържание (Continuous Abstinence - CA) на седмица 52. CA е дефинирана като частта от всички лекувани пациенти, които не са пушили (нито едно

дръпване от цигара) от седмица 9 до седмица 52 и не са имали стойност на издишвания CO > 10 ppm.

Процентите на 4W-CQR (седмици 9 до 12) и СА (седмици 9 до 52) от проучвания 1 и 2 са включени в следващата таблица:

	Проучване 1 (n = 1022)		Проучване 2 (n = 1023)	
	4W CQR	СА Седм. 9-52	4W CQR	СА Седм. 9-52
СНАМРІХ	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Бупропион	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Плацебо	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Съотношение на шансовете СНАМРІХ спрямо плацебо	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Съотношение на шансовете СНАМРІХ спрямо бупропион	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Ефекти от тютюнопушенето като непреодолимо желание, отнемане и затвърждаване на навика, съобщавани от пациентите

В рамките и на двете проучвания 1 и 2 по време на активното лечение случаите на непреодолимо желание и отнемане са били значително намалени при пациенти, рандомизирани на СНАМРІХ в сравнение с плацебо. СНАМРІХ също потиска в значителна степен ефектите от затвърждаване на навика за тютюнопушене, които могат да поощрят пушаческото поведение при пациенти, които пушат по време на лечението, в сравнение с плацебо. Ефектът на варениклин върху случаите на непреодолимо желание, отнемане и затвърждаване на навика за тютюнопушене не са измерени през дългосрочната фаза на проследяване без лечение.

Проучване за трайност на въздържанието

Третото проучване е оценило ползата от допълнително 12-седмично лечение с СНАМРІХ върху трайността на въздържанието. Пациентите в това проучване (n=1 927) са получавали СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно за 12 седмици по отворен протокол. Пациентите, които са спрели да пушат до седмица 12, са били рандомизирани след това да получават или СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно), или плацебо за още 12 седмици при обща продължителност на проучването от 52 седмици.

Първичната крайна точка на проучването е бил процентът на потвърдено с СО продължително въздържание от тютюнопушене от седмица 13 до седмица 24 в двойносляпата терапевтична фаза. Ключова вторична крайна точка е бил процентът на продължително въздържание (СА) от седмица 13 до седмица 52.

Това проучване е показало ползата от допълнително 12-седмично лечение с СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно спрямо плацебо за траен отказ от тютюнопушене; превъзходството спрямо плацебо по отношение на СА се е запазило до седмица 52. Ключовите резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с СНАМРІХ, спрямо плацебо

	СНАМРІХ n = 602	Плацебо n = 604	Разлика (95% CI)	Съотношение на шансовете (95% CI)
СА* седм. 13 - 24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
СА* седм. 13 - 52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

*СА: процент на продължително въздържание

Понастоящем има ограничен клиничен опит с употребата на СНАМРІХ сред чернокожи, за да се определи клиничната ефикасност.

Гъвкава дата на спиране между седмица 1 и 5

Ефикасността и безопасността на варениклин е оценена при пушачи, имащи свободата да спрат да пушат между седмица 1 и 5 от лечението. При това 24 седмично проучване, пациентите са получавали лечение в продължение на 12 седмици, последвани от 12-седмична фаза на проследяване без лечение. 4-седмичният (седмица 9-12) CQR за варениклин и плацебо е бил съответно 53,9% и 19,4% (разлика = 34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%), а продължителното въздържание (СА) в седмици 9 - 24 е било 35,2% (варениклин) срещу 12,7% (плацебо) (разлика = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). На пациенти, които не желаят или нямат възможност да определят дата за спиране на тютюнопушенето в рамките на 1-2 седмици, може да бъде предложено да започнат лечение и тогава сами да изберат дата за спиране в рамките на 5 седмици.

Проучване при участници, лекувани повторно с СНАМРІХ:

СНАМРІХ е оценен в двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване при 494 пациенти, които са направили предишен опит да откажат тютюнопушенето с СНАМРІХ и не са успели да го откажат, или са го възобновили след лечението. Пациентите, изпитали обезпокояващо нежелано събитие по време на предходното лечение, са изключвани. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към СНАМРІХ в доза 1 mg два пъти дневно (N=249) или плацебо (N=245) за 12 седмици лечение и проследени до 40 седмици след лечението. Включените в това проучване пациенти са приемали СНАМРІХ в миналото в опит за спиране на тютюнопушенето (с обща продължителност на лечението от минимум две седмици), поне три месеца преди включването им в проучването и са пушили в продължение на най-малко четири седмици.

Пациентите, лекувани с СНАМРІХ, са имали по-висок процент на потвърдено с СО въздържание от тютюнопушене от седмица 9 до седмица 12 и от седмица 9 до седмица 52 спрямо приемалите плацебо пациенти. Ключовите резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с СНАМРІХ, спрямо плацебо

	СНАМРІХ n=249	Плацебо n=245	Съотношение на шансовете (95% CI), стойност на p
СА* седм. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55) p<0,0001
СА* седм. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41) p<0,0001

*СА: процент на продължително въздържание

Постепенен подход за отказ от тютюнопушене

СНАМРІХ е оценен в 52-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 510 участници, които не са били в състояние или не са желали да откажат тютюнопушенето в рамките на четири седмици, но са желали да намалят тютюнопушенето постепенно в течение на 12-седмичен период, преди да се откажат. Участниците са били рандомизирани на СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно (n=760) или плацебо (n=750) за 24 седмици и са били проследявани след лечението до седмица 52. Участниците са били инструктирани да намалят броя на изпушените цигари с най-малко 50 процента до края на първите четири седмици на лечение, последвани от още 50-процентно намаление от четвъртата до осмата седмица от лечението, с цел да достигнат пълно въздържание до седмица 12. След първоначалната 12-седмична фаза на намаляване пациентите са продължили лечението още 12 седмици.

Участниците, лекувани с СНАМРІХ, са имали значително по-голям процент на продължително въздържание спрямо плацебо; основните резултати са обобщени в следващата таблица:

Проценти на продължително въздържание при участници, лекувани с СНАМРІХ, спрямо плацебо

	СНАМРІХ n=760	Плацебо n=750	Съотношение на шансовете (95% CI), p-стойности
СА* седм. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
СА* седм. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

*СА: процент на продължително въздържание

Профилът на безопасност на СНАМРІХ в това проучване е съпоставим с този при проучванията преди пускането на пазара.

Пациенти със сърдечно-съдово заболяване

СНАМРІХ е оценен в рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано проучване при пациенти със стабилно сърдечно-съдово заболяване (различно от или съпътстващо хипертония), което е било диагностицирано преди повече от 2 месеца. Пациентите са рандомизирани на СНАМРІХ 1 mg два пъти дневно (n=353) или плацебо (n=350) за 12 седмици и проследени след това 40 седмици след лечението. Трайният 4-седмичен отказ от тютюнопушене (CQR) при варениклин и плацебо е бил съответно 47,3% и 14,3%, а продължителното въздържание (СА) в периода седмица 9-52 е било 19,8% (варениклин) спрямо 7,4% (плацебо).

Случаите на смърт и сериозни сърдечно-съдови събития са оценени от комисия, заслепено. Следните оценени събития са настъпили с честота $\geq 1\%$ при всяка група на лечение по време на лечението (или по време на 30-дневния период след лечението): нефатален инфаркт на миокарда (1,1% спрямо 0,3% за СНАМРІХ и съответно за плацебо) и хоспитализация за стенокардия (0,6% спрямо 1,1%). Оценените събития по време на проследяването до 52^{ра} седмица са включвали нужда от коронарна реваскуларизация (2,0% спрямо 0,6%), хоспитализация за стенокардия (1,7% спрямо 1,1%) и новодиагностицирана периферно-съдова болест (ПСБ) или хоспитализация за ПСБ-манипулация (1,4% спрямо 0,6%). Някои от пациентите, нуждаещи се от коронарна реваскуларизация, са били подложени на процедурата като част от овладяването на нефатален инфаркт на миокарда и хоспитализация за стенокардия. По време на 52-седмичното проучване, сърдечно-съдова смърт е настъпила при 0,3% от пациентите в рамото на СНАМРІХ и 0,6% от пациентите в рамото на плацебо.

Проведен е мета-анализ на 15 клинични проучвания с продължителност ≥ 12 седмици, включващ 7 002 пациенти (4 190 СНАМРІХ, 2 812 плацебо), с цел да се оцени систематично сърдечно-съдовата безопасност на СНАМРІХ. Проучването при пациенти със стабилно сърдечно-съдово заболяване, описано по-горе, е включено в мета-анализа.

Основният анализ на сърдечно-съдова безопасност включва появата и времето до настъпване на съставна крайна точка на значими нежелани сърдечно-съдови събития (ЗНСС), дефинирани като сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт. Тези събития, включени в крайната точка, са определени от заслепена, независима комисия. Като цяло, малък брой ЗНСС са настъпили по време на лечението, при проучванията, включени в мета-анализа (СНАМРІХ 7 [0,17%]; плацебо 2 [0,07%]). В допълнение, малък брой ЗНСС са настъпили до 30 дни след лечението (СНАМРІХ 13 [0,31%]; плацебо 6 [0,21%]).

Мета-анализът е показал, че експозицията на СНАМРІХ е довела до коефициент на риск за ЗНСС от 2,83 (95% доверителен интервал от 0,76 до 10,55; p=0,12) при пациенти по време на лечението и 1,95 (95% доверителен интервал от 0,79 до 4,82, p=0,15) при пациенти до 30 дни

след лечението. Те са еквивалентни на изчислено увеличаване на ЗНСС от 6,5 и 6,3 на 1 000 пациентогодини, съответно на експозицията. Коефициентът на риск за ЗНСС е по-висок при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори в допълнение към тютюнопушенето, в сравнение с този при пациенти без други сърдечно-съдови рискови фактори освен тютюнопушенето. При мета-анализа са установени сходни честоти на смъртност по всякакви причини (СНАМРІХ 6 [0,14%]; плацебо 7 [0,25%]) и сърдечно-съдова смъртност (СНАМРІХ 2 [0,05%]; плацебо 2 [0,07%]) в рамената на СНАМРІХ в сравнение с рамената на плацебо.

Проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност при участници със и без анамнеза за психично разстройство

Сърдечно-съдовата (СС) безопасност на СНАМРІХ е оценена в проучването при участници със и без анамнеза за психично разстройство (основното проучване; вж. точка 5.1 – Невропсихична безопасност) и неговото продължение без лечение – проучването за оценка на сърдечно-съдова безопасност, в което са включени 4 595 от 6 293 участници, завършили основното проучване (N = 8 058), и те са проследени до седмица 52. От всичките участници, лекувани в основното проучване, 1 749 (21,7%) са със среден СС риск, а 644 (8,0%) имат висок СС риск според Framingham скалата.

Първичната СС крайна точка е времето до значимо нежелано сърдечно-съдово събитие (ЗНСС), дефинирано като сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт по време на лечението. Събитията на смърт и сърдечно-съдовите събития са определени от заслепена, независима комисия.

В таблицата по-долу са представени честотите на ЗНСС и коефициентите на риск спрямо плацебо за всички терапевтични групи по време на лечението, както и кумулативните данни за лечение плюс 30 дни и до края на проучването.

	СНАМРІХ N = 2 016	Бупропион N = 2 006	NRT N = 2 022	Плацебо N = 2 014
<i>По време на лечение</i>				
ЗНСС, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>По време на лечението плюс 30 дни</i>				
ЗНСС, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>До края на проучването</i>				
ЗНСС, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Употребата на СНАМРІХ, бупропион и NRT не се свързва с увеличен риск от СС НС при пушачи, лекувани до 12 седмици и проследени за период до 1 година в сравнение с плацебо, въпреки че поради относително ниския брой събития като цяло връзката не може да бъде напълно изключена.

Пациенти с лека до умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Ефикасността и безопасността на СНАМРІХ (1 mg два пъти дневно) за спиране на тютюнопушенето при пациенти с лека до умерена ХОББ са оценени в рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване. В това проучване с продължителност 52 седмици пациентите са получавали лечение за 12 седмици, последвано от

40-седмична фаза на проследяване без лечение. Първичната крайна точка на проучването е била траен 4-седмичен отказ от тютюнопушене, потвърден с въглероден монооксид (CO) от 9 до 12 седмица, а ключова вторична крайна точка - продължителното въздържание (CA) от 9 до 52 седмица. Профилът на безопасност на варениклин е сравним с данните от други клинични проучвания при общата популация, включително и по отношение на белодробните данни за безопасност.

Резултатите за траен 4-седмичен отказ (от 9 до 12 седмица) и процентът на продължително въздържание (от 9 до 52 седмица) са представени в следната таблица:

	Траен 4-седмичен отказ	Продължително въздържание седмица 9 – 52
СНАМРИХ (n = 248)	42,3%	18,5%
Плацебо (n = 251)	8,8%	5,6%
Съотношение на шансовете (СНАМРИХ спрямо плацебо)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Проучване при пациенти с голям депресивен епизод (ГДЕ):

Ефикасността на варениклин е потвърдена в рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване върху 525 пациента с анамнеза за голям депресивен епизод през последните две години или такива, които са били на постоянна терапия. Честотата на прекратяване на тютюнопушенето при тази популация е била подобна на тази, отчетена при общата популация. Процентът на продължително въздържание между седмици 9-12 е бил 35,9% при групата, лекувана с варениклин, спрямо 15,6% при групата на плацебо (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)), а между седмици 9-52 е бил съответно 20,3 % спрямо 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Най-честите нежелани лекарствени събития ($\geq 10\%$) при пациентите, приемащи варениклин, са били гадене (27,0% спрямо 10,4% на плацебо), главоболие (16,8% спрямо 11,2%), абнормни сънища (11,3% спрямо 8,2%), безсъние (10,9% спрямо 4,8%) и раздразнителност (10,9% спрямо 8,2%). По време на проучването не са установени различия между групата на варениклин и тази на плацебо при оценка по психиатричните скали, както и общо влошаване на депресията или други психиатрични симптоми, в нито една от двете лекувани групи.

Проучване при пациенти със стабилна шизофрения или шизоафективно разстройство:

Безопасността и поносимостта на варениклин са оценени в двойносляпо проучване при 128 пушачи със стабилна шизофрения или шизоафективно разстройство на антипсихотично лечение, рандомизирани 2:1 на варениклин (1 mg два пъти дневно) или плацебо за 12 седмици с 12-седмичен период на проследяване без лекарство.

Най-честите нежелани събития при пациенти, приемащи варениклин са гадене (23,8% спрямо 14,0% на плацебо), главоболие (10,7% спрямо 18,6% на плацебо) и повръщане (10,7% спрямо 9,3% на плацебо). Между докладваните невропсихични нежелани събития, безсънието е единственото събитие, докладвано и в двете групи при $\geq 5\%$ пациенти, в по-висока степен при групата на варениклин, отколкото при плацебо (9,5% спрямо 4,7%).

Като цяло не е наблюдавано влошаване на шизофренията при нито една от двете групи, измерено чрез психиатрични скали и не са наблюдавани общи промени в екстрапирамидната симптоматика.

При по-голям процент от пациентите в групата на варениклин се съобщава за суицидни мисли или поведение, преди включването в групата (анамнеза) и след края на активния период на лечение (на дни 33 до 85 след последната доза от лечението), в сравнение с групата на плацебо. По време на активния период на лечение, честотата на суицидно-свързани събития е сходна

при пациентите, лекувани с варениклин и тези на плацебо (съответно 11 спрямо 9,3%). Процентът пациенти със суицидно-свързани събития във фазата на активно лечение, в сравнение с фазата след лечението е непроменен при групата на варениклин; при плацебо групата, този процент е по-нисък във фазата след лечението. Въпреки, че няма завършени самоубийства, при групата на варениклин е имало един опит за самоубийство при индивид, чиято анамнеза включва няколко подобни опита. Наличните ограничени данни от това единично проучване на спиране на тютюнопушенето не са достатъчни, за да бъдат извадени категорични заключения за безопасността при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство.

Проучване за невропсихичната безопасност при участници със и без анамнеза за психично разстройство:

Варениклин е оценен в рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество и с плацебо проучване, включващо участници с анамнеза за психично нарушение (коhorta с психично нарушение, N = 4 074), както и такива без анамнеза за психично нарушение (коhorta без психично нарушение, N = 3 984). Участниците на възраст 18-75 години, пушили 10 или повече цигари на ден, са рандомизирани 1:1:1:1 на варениклин 1 mg два пъти дневно, бупропион лекарствена форма с удължено освобождаване 150 mg два пъти дневно, пластир за никотин-заместителна терапия (NRT) 21 mg/ден с постепенно намаляване на дозата или плацебо за период на лечение от 12 седмици; след това те са били проследявани за още 12 седмици след лечението.

Първичната крайна точка за безопасност е съставна, включваща следните невропсихични (НПС) нежелани събития: сериозни събития на тревожност, депресия, неестествено усещане, или враждебност и/или умерени или тежки епизоди на възбуда, агресия, делузии, халюцинации, хомицидна идеация, мания, паника, параноя, психоза, суицидна идеация, суицидно поведение или извършено самоубийство.

В таблицата по-долу са представени процентите на съставната първична крайна точка за НПС нежелано събитие по терапевтична група и рисковите разлики (risk differences, RDs) (95% CI) спрямо плацебо в **коhortата без психично нарушение**.

В допълнение в таблицата е посочена подгрупата на НПС нежелано събитие на съставната крайна точка с тежка интензивност:

	Кохорта без психично нарушение N = 3 984			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
Брой на лекуваните пациенти	990	989	1 006	999
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) спрямо плацебо	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие с тежка интензивност, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = пластир за никотин заместителна терапия

Процентите на събитията в съставната крайна точка са ниски във всички терапевтични групи и са сходни или по-ниски за всяко от активните лечения в сравнение с плацебо. Употребата на варениклин, бупропион и NRT в коhortата без психично нарушение не се свързва със значително увеличен риск за НПС нежелани събития в съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (95% CIs са по-ниски или включват нула).

Процентът на участниците със суицидна идеация и/или поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (C-SSRS) е сходен между групите на варениклин и плацебо по време на лечението и при проследяването без лечение, както е посочено в таблицата:

	Кохорта без психично нарушение			
	N = 3 984			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
	N = 990	N = 989	N = 1 006	N = 999
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
По време на лечение				
Брой оценени	988	983	996	995
Суицидно поведение и/или идеация	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Суицидно поведение	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суицидна идеация	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
По време на проследяване				
Брой оценени	807	816	800	805
Суицидно поведение и/или идеация	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Суицидно поведение	0	1 (0,1)	0	0
Суицидна идеация	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=пластир за никотин заместителна терапия

Има едно извършено самоубийство, настъпило по време на лечението, при участник, лекуван с плацебо в кохортата без психично нарушение.

В таблицата по-долу са посочени честотите на съставната първична крайна точка за НПС нежелано събитие по терапевтична група и на RD (95% CI) спрямо плацебо в **кохортата с психично нарушение**. Посочени са и отделните компоненти на крайната точка.

В допълнение в таблицата е представена подгрупата на НПС нежелано събитие на съставната крайна точка с тежка интензивност:

	Кохорта с психично нарушение N = 4 074			
	Варениклин	Бупропион	NRT	Плацебо
Брой на лекуваните пациенти	1 026	1 017	1 016	1 015
Съставна първична крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) спрямо плацебо	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Компоненти на първичната крайна точка за НПС нежелано събитие, n (%):				
Тревожност ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Депресия ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Чувство на абнормност ^a	0	1 (0,1)	0	0
Враждебност ^a	0	0	0	0
Ажитация ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Агресия ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Делюзии ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Халюцинации ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Хомицидна идеация ^b	0	0	0	0
Мания ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Паника ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Параноя ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Психоза ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Суицидно поведение ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Суицидна идеация ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Завършено самоубийство ^b	0	0	0	0
Съставна крайна точка за НПС нежелано събитие с тежка интензивност, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

НС, нежелано събитие; ^aСтепен = нежелано събитие с тежка интензивност; ^bСтепен = нежелано събитие с умерена и тежка интензивност; NRT=лепенка за никотин заместителна терапия

Съобщават се повече събития при пациентите в кохортата с психично нарушение във всяка терапевтична група в сравнение с кохортата без психично нарушение и честотата на събитията в съставната крайна точка е по-висока за всяко от активните лечения в сравнение с плацебо. Въпреки това, употребата на варениклин, бупропион и NRT в кохортата с психично нарушение не се свързва със значително увеличен риск за НПС нежелани събития в съставната първична крайна точка в сравнение с плацебо (95% CIs включват нула).

В кохортата с психично нарушение процентът на участниците със суицидна идеация и/или поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (C-SSRS) е сходен между групите на варениклин и плацебо по време на лечение и при проследяването без лечение, както е посочено в таблицата по-долу:

	Кохорта с психично нарушение N = 4 074			
	Варениклин N = 1 026 n (%)	Бупропион N = 1 017 n (%)	NRT N = 1 016 n (%)	Плацебо N = 1 015 n (%)
По време на лечение				
Брой оценени	1 017	1 012	1 006	1 006
Суицидно поведение и/или идеация	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Суицидно поведение	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Суицидна идеация	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
По време на проследяване				
Брой оценени	833	836	824	791
Суицидно поведение и/или идеация	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Суицидно поведение	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суицидна идеация	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=Лепенка за никотин заместителна терапия

В кохортата с психично нарушение не се съобщава за извършени самоубийства.

Най-често съобщаваните нежелани събития при участниците, лекувани с варениклин в това проучване, са подобни на наблюдаваните в проучванията преди пускането на пазара.

И в двете кохорти при участниците, лекувани с варениклин, е демонстрирано статистическо превъзходство на потвърдено с СО въздържание по време на седмици от 9 до 12 и от 9 до 24 в сравнение с участниците, лекувани с бупропион, никотинова лепенка и плацебо (моля, вж. таблицата по-долу).

Основните резултати за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

	Кохорта без психично нарушение	Кохорта с психично нарушение
СА 9-12 n/N (%)		
Варениклин	382/1 005 (38,0%)	301/1 032 (29,2%)
Бупропион	261/1 001 (26,1%)	199/1 033 (19,3%)
NRT	267/1 013 (26,4%)	209/1 025 (20,4%)
Плацебо	138/1 009 (13,7%)	117/1 026 (11,4%)
Сравнения на лечението: съотношение на шансовете (95% CI), p стойност		
Варениклин спрямо Плацебо	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Бупропион спрямо Плацебо	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT спрямо Плацебо	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Варениклин спрямо Бупропион	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Варениклин спрямо NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001

	Кохорта без психично нарушение	Кохорта с психично нарушение
СА 9-24 n/N (%)		
Варениклин	256/1 005 (25,5%)	189/1 032 (18,3%)
Бупропион	188/1 001 (18,8%)	142/1 033 (13,7%)
NRT	187/1 013 (18,5%)	133/1 025 (13,0%)
Плацебо	106/1 009 (10,5%)	85/1 026 (8,3%)
Сравнения на лечението: съотношение на шансовете (95% CI), p стойност		
Варениклин спрямо Плацебо	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Бупропион спрямо Плацебо	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT спрямо Плацебо	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Варениклин спрямо Бупропион	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Варениклин спрямо NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008
СА = честота на продължително въздържание; CI = доверителен интервал; NRT=лепенка за никотин заместителна терапия		

Мета-анализи за невропсихична безопасност и обсервационни проучвания:

Анализите на данни от клинични проучвания не дават доказателства за увеличен риск от сериозни невропсихични събития с варениклин, в сравнение с плацебо. Освен това независимите обсервационни проучвания не подкрепят повишения риск от сериозни невропсихични събития при пациенти, лекувани с варениклин, отколкото при пациенти, подложени на NRT, или приемащи бупропион.

Прекратяване на лечението

Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 11,4% за варениклин спрямо 9,7% за плацебо. В тази група честотите на прекратяване на лечението за най-честите нежелани реакции при лекуваните с варениклин пациенти са както следва: гадене (2,7% спрямо 0,6% за плацебо), главоболие (0,6% спрямо 1,0% за плацебо), безсъние (1,3% спрямо 1,2% за плацебо) и патологични сънища (0,2% спрямо 0,2% за плацебо).

Анализ на клинични изпитвания:

Проведен е мета-анализ на 5 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи 1907 пациенти (1130 варениклин, 777 плацебо), за оценка на суицидната идеация и поведение по колумбийската скала за тежест на суицидалитета (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS). Този мета-анализ включва едно изпитване (N=127) при пациенти с анамнеза за шизофрения или шизоафективно разстройство и друго (N=525) при пациенти с анамнеза за депресия. Както е видно от таблицата по-долу, резултатите не показват ръст в честотата на суицидна идеация и/или поведение при пациентите, лекувани с варениклин, спрямо тези, приемащи плацебо. От 55 пациенти, съобщили суицидна идеация или поведение, 48 (24 варениклин, 24 плацебо) са от двете проучвания, включващи пациенти с анамнеза за шизофрения, шизоафективно разстройство или депресия. Малък брой пациенти съобщават такива реакции в останалите три проучвания (4 варениклин, 3 плацебо).

Брой пациенти и съотношение на рисковете за суицидна идеация и/или поведение по скалата C-SSRS от мета-анализ на 5 клинични проучвания – сравнение между варениклин и плацебо:

	Варениклин (N=1130)	Плацебо (N=777)
Пациенти със суицидна идеация и/или поведение* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Експозиция в пациентогодини	325	217
Съотношение на рисковете # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* От тях по един пациент във всяко рамо съобщава суицидно поведение

** Пациенти с реакции до 30 дни след лечението; процентите не са претеглени по проучване

RR на честотите на 100 пациентогодини

Проведен е мета-анализ на 18 двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания за оценка на невропсихичната безопасност на варениклин. Тези проучвания включват гореописаните 5, използващи C-SSRS, и общо 8 521 пациенти (5 072 варениклин, 3 449 плацебо), някои от които – с психични състояния. Резултатите показват подобна честота на комбинираните невропсихични нежелани реакции – освен нарушенията на съня – при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с тези, приемащи плацебо, със съотношение на рисковете (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 – 1,15). Обобщените данни от тези 18 проучвания показват подобна честота при отделните категории психични събития при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с тези, приемащи плацебо. Таблицата по-долу описва най-често ($\geq 1\%$) съобщаваните категории нежелани събития, свързани с психичната безопасност – освен нарушения и смущения на съня.

Психични нежелани събития, възникващи при $\geq 1\%$ от пациентите, по обобщени данни от 18 клинични проучвания:

	Варениклин (N=5072)	Плацебо (N=3449)
Нарушения и симптоми на безпокойство	253 (5,0)	206 (6,0)
Нарушения и смущения, свързани с депресивно настроение	179 (3,5)	108 (3,1)
Други нарушения и смущения на настроението*	116 (2,3)	53 (1,5)

* Некласифицирани по друг начин

Броят (процентите) съответства на броя пациенти, съобщаващи събитието

Обсервационни проучвания

Четири обсервационни проучвания, всяко от които включващо от 10 000 до 30 000 потребители на варениклин в коригираните анализи, сравняват риска от сериозни невропсихични събития, включително невропсихично хоспитализиране, фатално и нефатално самонараняване, при пациенти, лекувани с варениклин, в сравнение с такива, подложени на NRT или приемащи бупропион. Всички проучвания са с ретроспективна кохорта и включват пациенти със и без психична анамнеза. Всички проучвания използват статистически методи за контролиране на смущаващите фактори, включително предпочитано предписване на варениклин на по-здрави пациенти, въпреки че има вероятност за остатъчни смущаващи фактори.

При две от проучванията не се открива разлика в риска за невропсихично хоспитализиране между потребителите на варениклин и на никотинови лепенки (коefficient на риск [HR] 1,14; 95% доверителен интервал [CI]: 0,56 – 2,34 в първото проучване и 0,76; 95% CI: 0,40 – 1,46 във второто). Възможността за откриване на разликите в тези две проучвания е ограничена. Третото проучване не отчита разлика в риска за психични нежелани реакции, диагностицирани при посещение в отделение за спешна помощ или стационарен прием, между потребителите на варениклин и бупропион (HR 0,85; 95% CI: 0,55 – 1,30). Въз основа на съобщенията от постмаркетинговия опит бупропион може да е свързан с невропсихични нежелани събития.

Четвъртото проучване не показва данни за по-висок риск от фатално или нефатално самонараняване (HR 0,88; 95% CI: 0,52 – 1,49) при пациентите, приемащи варениклин, отколкото при тези, подложени на NRT. Честотата на регистрираните самоубийства е ниска през трите месеца от започване на която и да е лекарствена терапия (два случая сред 31 260 потребители на варениклин и шест случая сред 81 545 потребители на NRT).

Кохортно проучване при бременност

В популационно кохортно проучване се сравняват кърмачета, с експозиция на ШАМПИХ *in utero* (N=335), с кърмачета, родени от майки, които са пушили по време на бременността (N=78 412), и с кърмачета, родени от майки непушачки (N=806 438). В това проучване при кърмачетата, с експозиция на ШАМПИХ *in utero*, в сравнение с кърмачетата, родени от майки, които са пушили по време на бременността, се наблюдават по-ниски честоти на вродени малформации (3,6% спрямо 4,3%), мъртвородени деца (0,3% спрямо 0,5%), преждевременни раждания (7,5% спрямо 7,9%), по-малък размер за гестационната възраст (12,5% спрямо 17,1%), както и преждевременно разкъсване на мембраната (3,6% спрямо 5,4%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална плазмена концентрация на варениклин настъпва обикновено до 3 - 4 часа след перорално приложение. След приложение на многократни перорални дози при здрави доброволци стационарно състояние се достига в рамките на 4 дни. Абсорбцията е практически пълна след перорално приложение и системната наличност е висока. Пероралната бионаличност на варениклин не се повлиява от храна или времето на приемане на лекарството през денонощието.

Разпределение

Варениклин се разпределя в тъканите, включително мозъка. Привидният обем на разпределение е средно 415 литра (%CV = 50) в стационарно състояние. Свързването на варениклин с плазмените протеини е ниско ($\leq 20\%$) и независимо както от възрастта, така и от бъбречната функция. При гризачи варениклин преминава през плацентата и се екскретира в млякото.

Биотрансформация

Варениклин претърпява минимален метаболизъм, като 92% се екскретират в непроменен вид в урината и под 10% се екскретират като метаболити. Второстепенните метаболити в урината включват варениклин N-карбамоилглюкуронид и хидроксиварениклин. В кръвообращението варениклин представлява 91% от наличното лекарство. Второстепенните циркулиращи метаболити включват N-карбамоилглюкуронид и N-глюкозилварениклин.

In vitro проучванията показват, че варениклин не инхибира цитохром P450 ензимите ($IC_{50} > 6,400$ ng/ml). P450 ензимите, изследвани за инхибиране са: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5. Същевременно, при човешки хепатоцити *in vitro* е установено, че варениклин не индуцира активността на цитохром P450 ензимите 1A2 и 3A4. По тази причина не е вероятно варениклин да промени фармакокинетиката на вещества, които се метаболизират основно чрез цитохром P450 ензимите.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на варениклин е приблизително 24 часа. Бъбречното елиминиране на варениклин е главно чрез гломерулна филтрация заедно с активна тубулна секреция посредством органичната катионна транспортна система OAT2 (вж. точка 4.5).

Линейност/нелинейност

Варениклин показва линейна кинетика, когато се прилага като единична (0,1 до 3 mg) или многократни (1 до 3 mg дневно) дози.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Липсват клинично значими разлики във фармакокинетиката на варениклин, дължащи се на възраст, раса, пол, тютюнопушене или съпътстващи лекарствени продукти, както е демонстрирано в конкретни фармакокинетични проучвания и в популационни фармакокинетични анализи.

Чернодробно увреждане

Поради липса на значим чернодробен метаболизъм фармакокинетиката на варениклин не би трябвало да се промени при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на варениклин не се променя при индивиди с леко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс > 50 ml/min и ≤ 80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и ≤ 50 ml/min) експозицията на варениклин нараства 1,5 пъти в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция (изчислен креатининов клирънс > 80 ml/min). При индивиди с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) експозицията на варениклин нараства 2,1 пъти. При индивиди с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) варениклин ефективно се отстранява с хемодиализа (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на варениклин при пациенти в старческа възраст (65 - 75 години) с нормална бъбречна функция е сходна с тази при по-млади възрастни пациенти (вж. точка 4.2). За пациенти в старческа възраст с понижена бъбречна функция, моля, вижте точка 4.2.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на варениклин след еднократно и многократно прилагане е изследвана при педиатрични пациенти на възраст между 12 и 17 години (включително) и е била приблизително пропорционална на дозата в проучвания дозов интервал от 0,5 mg до 2 mg дневно. Системната експозиция при стационарно състояние при юноши с телесно тегло > 55 kg, оценена чрез AUC (0-24) е била сравнима с установената за същите дози при възрастна популация. При прилагане на 0,5 mg два пъти дневно, дневната експозиция на варениклин при стационарно състояние е била средно по-висока (с приблизително 40%) при юноши с телесно тегло ≤ 55 kg, в сравнение с установената при възрастни. Ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не е установена и не може да бъде направена препоръка за дозировката (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, фертилитет и ембрио-фетално развитие. При мъжки плъхове, получавали варениклин 2 години, е настъпило доза-зависимо нарастване на честотата на хибернома (тумор на кафявата мастна тъкан). Сред потомството на бременни плъхове, третирани с варениклин, е

имало намаляване на фертилитета и повишаване на стряскащия отговор на слухови стимули (вж. точка 4.6). Тези ефекти са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малка релевантност към клиничната употреба. Неклиничните данни сочат, че варениклин има затвърждаващи навика свойства, макар че е с по-слабо действие от никотина. В клиничните проучвания при хора варениклин показва нисък потенциал по отношение на злоупотреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетките

0,5 mg и 1 mg таблетки
Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

0,5 mg таблетка
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Триацетин

1 mg таблетка
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Индигокармин алуминиев лак E132
Макрогол 400
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки за започване на лечението

PCTFE / PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща един прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки по 0,5 mg и втори прозрачен блистер с 14 филмирани таблетки по 1 mg вторична термозапечатана опаковка карта.

PCTFE / PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща един прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки по 0,5 mg и втори прозрачен блистер с 14 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PCTFE / PVC / блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща един прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки по 0,5 mg и 14 филмирани таблетки по 1 mg, и втори прозрачен блистер с 28 филмирани таблетки по 1 mg вторична термозапечатана опаковка карта.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща един прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки по 0,5 mg и втори прозрачен блистер с 14 филмирани таблетки по 1 mg във вторична термозапечатана опаковка карта.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща един прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки по 0,5 mg и втори прозрачен блистер с 14 филмирани таблетки по 1 mg в картонена кутия.

PVC блистери с гръб от алуминиево фолио в опаковка, съдържаща един прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки по 0,5 mg и 14 филмирани таблетки по 1 mg и втори прозрачен блистер с 28 филмирани таблетки по 1 mg във вторична термозапечатана опаковка карта.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Опаковки за започване на лечението:

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 29 юни 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И)_ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;
- Винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за поддържащо лечение

Термозапечатана опаковка карта, съдържаща 2 блистера с 14 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки или 2 блистера с 28 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки – вътрешна и външна страна на вторичната опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 0,5 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за поддържащо лечение, съдържаща
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Номера 1 до 14

Номера 1 до 28

слънце като символ

луна като символ

Да не се използва, ако кутията е била отваряна.

Не нарушавайте целостта на опаковката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМРИХ 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 14 x 0,5 mg и 28 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки, термозапечатана опаковка карта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 0,5 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за поддържащо лечение

Топлинно-запечатана опаковка карта, съдържаща или 2 блистера с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки, или 2 блистера с 28 x 1 mg варениклин филмирани таблетки – вътрешна и външна страна на вторичната опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за поддържащо лечение, съдържаща
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Номера 1 до 14
Номера 1 до 28
слънце като символ
луна като символ

Да не се използва, ако кутията е била отваряна.

Не нарушавайте целостта на опаковката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМРИХ 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 14 x 1 mg и 28 x 1 mg варениклин филмирани таблетки, термозапечатана опаковка карта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 1 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за поддържащо лечение

Картонена опаковка или с 2 блистера с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки или с 4 блистера с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки или 8 блистера с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки, или 10 блистера с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки
140 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Да не се използва, ако кутията е била отваряна.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМРІХ 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

слънце като символ
луна като символ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Двуседмична опаковка за започване на лечението
Термозапечатана опаковка карта, съдържаща 1 блистер с 11 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки и 1 блистер с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки – вътрешна и външна страна на вторичната опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 0,5 mg
СНАМРИХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg или 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за започване на лечението, съдържаща
Филмирани таблетки
11 x 0,5 mg и 14 x 1,0 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Начало на Ден 1
Денят, в който спирате да пушите, обикновено трябва да е между ден 8 и ден 14.
За да се спрете постепенно, моля, направете справка с листовката за инструкции за дозиране

Седмица 1
Седмица 2

*Номера 1 до 14
слънце като символ
луна като символ*

Да не се използва, ако кутията е била отворена.

Не нарушавайте целостта на опаковката.
Не съдържа таблетка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМРІХ

0,5 mg

1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 11 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки, термозапечатана опаковка карта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 0,5 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки, термозапечатана опаковка карта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за започване на лечението

Картонена опаковка с 1 блистер с 11 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки и 1 блистер с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 0,5 mg
СНАМРИХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg или 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
11 x 0,5 mg и 14 x 1,0 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Да не се използва, ако опаковката е била отваряна.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМРІХ
0,5 mg
1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 11 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 0,5 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

слънце като символ
луна като символ

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

слънце като символ
луна като символ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Четириседмична опаковка за започване на лечението

Термозапечатана опаковка карта, съдържаща 1 блистер с 11 x 0,5 mg и 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки и 1 блистер с 28 x 1 mg варениклин филмирани таблетки – вътрешна и външна страна на вторичната опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 0,5 mg
СНАМРИХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg или 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Четириседмична опаковка за започване на лечението
11 x 0,5 mg филмирани таблетки
и
14 x 1 mg филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Начало на Ден 1

Денят, в който спирате да пушите, обикновено трябва да е между ден 8 и ден 14.

За да се спрете постепенно, моля, направете справка с листовката за инструкции за дозиране

Седмица 1

Седмица 2-4

Номера 1 до 28

слънце като символ

луна като символ

Да не се използва, ако опаковката е била отворена.

Не нарушавайте целостта на опаковката.

Не съдържа таблетки.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМРІХ

0,5 mg

1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 11 x 0,5 mg и 14 x 1 mg варениклин филмирани таблетки, термозапечатана опаковка карта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ШАМПИХ 0,5 mg
ШАМПИХ 1 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с 28 x 1 mg варениклин филмирани таблетки, топлинно-запечатана опаковка карта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 1 mg
Варениклин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) за 56 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРИХ 0,5 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/360/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМПИХ 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) за 56 x 0,5 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 0,5 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/360/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) за 56 x 1 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/360/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

СНАМПИХ 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) за 56 x 1 mg варениклин филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СНАМРІХ 1 mg
Филмирани таблетки
Варениклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 1 mg варениклин (като тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd (като лого на ПРУ)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/360/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

СНАМРІХ 0,5 mg филмирани таблетки СНАМРІХ 1 mg филмирани таблетки Варениклин (Varenicline)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява СНАМРІХ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете СНАМРІХ
3. Как да приемате СНАМРІХ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате СНАМРІХ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява СНАМРІХ и за какво се използва

СНАМРІХ съдържа активното вещество варениклин. СНАМРІХ е лекарство, което се употребява при възрастни, за да им помогне да спрат да пушат.

СНАМРІХ може да подпомогне облекчаването на симптомите на непреодолимо желание и отнемане, свързани със спиране на тютюнопушенето.

СНАМРІХ може също да намали удоволствието от цигарите, ако пушите, докато провеждате лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете СНАМРІХ

Не приемайте СНАМРІХ

- ако сте алергични към варениклин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете СНАМРІХ

Има съобщения за депресия, мисли за самоубийство, самоубийствено поведение и опити за самоубийство при пациенти, приемащи СНАМРІХ. Ако приемате СНАМРІХ и усетите възбуда, депресивно настроение, промени в поведението, които безпокоят Вас или Вашето семейство, или ако имате мисли за самоубийство и самоубийствено поведение, трябва да спрете приема на СНАМРІХ и незабавно да се свържете с Вашия лекар за оценка на лечението.

Ефекти от спиране на тютюнопушенето

Ефектите от промените във Вашия организъм, произлизащи от спиране на тютюнопушенето със или без лечение с СНАМРІХ, могат да променят начина, по който действат други лекарства. По тази причина в някои случаи може да е необходима корекция на дозата. За допълнителна информация вижте „Други лекарства и СНАМРІХ“.

При някои хора спирането на тютюнопушенето, със или без лечение, е свързано с повишен риск за настъпване на промени в мисленето или поведението, чувство на потиснатост и тревожност и може да има връзка с влошаване на психично заболяване. Ако имате анамнеза за психично разстройство, трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Сърдечни симптоми

Съобщава се за поява на нови или влошаване на съществуващи сърдечни и съдови (сърдечно-съдови) проблеми основно при хора, които вече имат такива. Съобщете на Вашия лекар ако имате някакви промени в симптомите по време на лечението с СНАМРІХ. Веднага потърсете медицинска помощ ако имате симптоми на сърдечен пристъп или инсулт.

Припадъци

Кажете на Вашия лекар ако сте получавали припадъци или имате епилепсия преди да започнете лечението с СНАМРІХ. Някои хора съобщават за припадъци, докато приемат СНАМРІХ.

Реакции на свръхчувствителност

Спрете приема на СНАМРІХ и незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някои от следните признаци и симптоми, които може да са показателни за тежка алергична реакция: подуване на лицето, устните, езика, венците, гърлото или тялото и/или затруднено дишане, хрипове.

Кожни реакции

При употребата на СНАМРІХ се съобщава за потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе). Ако получите обрив или белене на кожата или по кожата Ви се образуват мехури, трябва да спрете да приемате СНАМРІХ и да потърсите спешна медицинска помощ.

Деца и юноши

СНАМРІХ не се препоръчва за употреба при деца или юноши под 18 години, тъй като безопасността и ефективността все още не са установени при тази възрастова група.

Други лекарства и СНАМРІХ

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

В някои случаи като резултат от спиране на тютюнопушенето със или без СНАМРІХ може да се наложи корекция на дозата на други лекарства. Примерите включват теофилин (лекарство за лечение на проблеми с дишането), варфарин (лекарство за намаляване на кръвосъсирването) и инсулин (лекарство за лечение на диабет). Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате тежко бъбречно заболяване, трябва да избягвате едновременния прием на циметидин (лекарство за лечение на стомашни проблеми) и СНАМРІХ, тъй като това може да предизвика повишаване на стойностите на СНАМРІХ в кръвта.

Употреба на CHAMPIX с други средства за спиране на тютюнопушенето

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да използвате CHAMPIX в комбинация с други средства за спиране на тютюнопушенето.

CHAMPIX с храни и напитки

Получени са съобщения за повишени интоксикаращи ефекти на алкохола при пациенти, приемащи CHAMPIX. Не е известно обаче дали CHAMPIX в действителност засилва алкохолната интоксикация.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За предпочитане е да се избягва употребата на CHAMPIX по време на бременност. Съобщете на Вашия лекар, ако имате намерение да забременеете.

Въпреки че не е правено проучване, CHAMPIX може да премине в кърмата. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт преди употреба на CHAMPIX.

Шофиране и работа с машини

CHAMPIX може да предизвика замаяване и сънливост. Не трябва да шофирате, да работите със сложна техника или да участвате в каквато и да е друга рискована дейност, докато не разберете дали това лекарство засяга способността Ви да извършвате такива дейности.

3. Как да приемате CHAMPIX

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По-вероятно е да спрете да пушите, ако сте мотивиран да спрете. Вашият лекар и фармацевт могат да осигурят съвет, подкрепа и източници на допълнителна информация, които да осигурят успех на Вашия опит да спрете тютюнопушенето.

Преди да започнете Вашия курс с CHAMPIX, обикновено трябва да определите дата от втората седмица на лечението (между ден 8 и ден 14), когато ще спрете да пушите. Ако не желаете или не можете да определите такава дата в рамките на 2 седмици, може да изберете Ваша дата в рамките на 5 седмици след началото на лечението. Трябва да напишете тази дата върху опаковката за напомняне.

CHAMPIX е под формата на бели таблетки (0,5 mg) и светлосини таблетки (1 mg). Вие започвате Вашето лечение с белите таблетки и след това обикновено преминавате на светлосините таблетки. Погледнете таблицата по-долу за инструкции за обичайното дозиране, което трябва да следвате от Ден 1.

Седмица 1	Доза
Ден 1 - 3	От ден 1 до ден 3 Вие трябва да приемате по една бяла филмирана таблетка CHAMPIX от 0,5 mg веднъж дневно.
Ден 4 – 7	От ден 4 до ден 7 Вие трябва да приемате по една бяла филмирана таблетка CHAMPIX от 0,5 mg два пъти дневно, една сутрин и една вечер, горе-долу по едно и също време всеки ден.

Седмица 2	
Ден 8 –14	От ден 8 до ден 14 Вие трябва да приемате по една светлосиня филмирана таблетка CHAMPIX от 1 mg два пъти дневно, една сутрин и една вечер, горе-долу по едно и също време всеки ден.

Седмици 3 – 12	
Ден 15 – край на лечението	От ден 15 до края на лечението Вие трябва да приемате по една светлосиня филмирана таблетка CHAMPIX от 1 mg два пъти дневно, една сутрин и една вечер, горе-долу по едно и също време всеки ден.

След 12-седмично лечение, ако сте спрели да пушите, Вашият лекар може да препоръча допълнителни 12 седмици лечение с CHAMPIX филмирани таблетки от 1 mg два пъти дневно, за да Ви помогне да не се върнете към тютюнопушенето.

Ако не сте в състояние или не желаете да се откажете от тютюнопушенето изведнъж, трябва да го намалите през първите 12 седмици от лечението и да го спрете до края на този период. След това трябва да продължите да приемате CHAMPIX 1 mg филмирани таблетки два пъти дневно още 12 седмици, което дава общо 24 седмици лечение.

Ако изпитвате нежелани реакции, които не можете да понесете, Вашият лекар може да реши временно или трайно да намали дозата Ви до 0,5 mg два пъти дневно.

Ако имате проблеми с бъбреците, трябва да се посъветвате с Вашия лекар, преди да приемате CHAMPIX. Може да имате нужда от по-ниска доза.

Chamrix е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и могат да се приемат със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза CHAMPIX

Ако случайно приемете повече таблетки CHAMPIX, отколкото е предписал Вашият лекар, Вие трябва веднага да потърсите медицински съвет или да отидете до най-близкото звено за спешна медицинска помощ. Вземете Вашата кутия с таблетки с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете CHAMPIX

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. По-важно е да приемате CHAMPIX редовно по едно и също време всеки ден. Ако забравите да вземете една доза, приемете я веднага щом се спомните. Ако е в рамките на 3-4 часа преди следващата Ви доза, не приемайте таблетката, която сте пропуснали.

Ако сте спрели приема на CHAMPIX

В клинични проучвания е доказано, че приемането на всички дози от Вашето лекарство по съответното време и за препоръчваната продължителност на лечението, описана по-горе, ще увеличи шансовете Ви да спрете тютюнопушенето. Поради това е важно да продължавате да вземате CHAMPIX съгласно указанията, описани в горната таблица, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете лечението.

При лечение за отказване от тютюнопушене рискът от възобновяване на тютюнопушенето е повишен в периода, непосредствено след края на лечението. Може временно да изпитате повишена раздразнителност, желание за пушене, депресия и/или нарушения на съня, когато спрете да приемате CHAMPIX. В края на лечението Вашият лекар може да реши постепенно да намали Вашата доза CHAMPIX.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Отказването от тютюнопушене със или без лечение може да причини различни симптоми. Те могат да включват промени в настроението (например да се усещате депресирани, раздразнителни, обезсърчени или тревожни), безсъние, трудно концентриране, намалена сърдечна честота и увеличен апетит или наддаване на тегло.

Трябва да сте запознати с възможната поява на сериозни невропсихични симптоми, като възбуда, потиснато настроение или промени в поведението, по време на опит за спиране на пушенето със или без ШАМРІХ и трябва да се свържете с лекар или фармацевт, ако получите такива симптоми.

Наблюдават се сериозни нежелани реакции, които са или нечести, или редки, при хора, които се опитват да откажат тютюнопушенето с ШАМРІХ: гърчове, инсулт, инфаркт, мисли за самоубийство, загуба на връзка с реалността и невъзможност за ясно мислене или преценка (психоза), промени в мисленето или поведението (като агресия и неестествено поведение).

Има също съобщения за тежки кожни реакции, включително еритема мултиформе (вид обрив) и синдром на Стивънс-Джонсън (тежко заболяване, съпроводено с образуване на мехури по кожата, устата, около очите или половите органи) и сериозни алергични реакции, включително ангиоедем (подуване на лицето, устата или гърлото).

- Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души:
 - Възпаление на носа и гърлото, ярки сънища, трудно заспиване, главоболие
 - Гадене
- Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души:
 - Гръдна инфекция, възпаление на синусите
 - Повишено тегло, понижен апетит, повишен апетит
 - Сънливост, замайване, промени във вкуса
 - Задух, кашлица
 - Киселини в стомаха, повръщане, запек, диария, чувство за подуване, коремна болка, зъбобол, нарушено храносмилане, газове, сухота в устата
 - Кожен обрив, сърбеж
 - Ставна болка, мускулна болка, болки в гърба
 - Гръдна болка, уморяемост
- Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души:
 - Гъбична инфекция, вирусна инфекция
 - Чувство на паника, затруднено мислене, безпокойство, промени в настроението, депресия, тревожност, халюцинации, промени в половото влечение
 - Припадък, треперене, чувство на мудност, понижена чувствителност на допир
 - Конюнктивит, болки в очите
 - Шум в ушите
 - Стенокардия, ускорена сърдечна дейност, сърцебиене, повишена сърдечна честота
 - Повишено кръвно налягане, горещи вълни

- Възпаление на носа, синусите и гърлото, запушване на носа, конгестия на гърлото и гърдите, пресипнал глас, сенна хрема, дразнене в гърлото, запушени синуси, прекомерна секреция от носа, причиняваща кашлица, хрема
 - Ясна кръв в изпражненията, раздразнен стомах, промяна в режима на изхождане, оригване, язви в устата, болки във венците
 - Зачервяване на кожата, акне, повишено изпотяване, нощно изпотяване
 - Мускулни спазми, болки в гръдния кош
 - Необичайно често уриниране, уриниране през нощта
 - Увеличено менструално кървене
 - Дискомфорт в областта на гръдния кош, грипоподобно заболяване, треска, усещане за слабост или неразположение
 - Висока кръвна захар
 - Инфаркт
 - Мисли за самоубийство
 - Промени в мисленето или поведението (като агресия)
- Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души:
- Прекомерна жажда
 - Чувство на неразположение или потиснатост, забавено мислене
 - Мозъчен удар
 - Повишено напрежение в мускулите, затруднен говор, затруднена координация, намалено усещане за вкус, промени в съня
 - Нарушено зрение, промяна в цвета на очните ябълки, разширени зеници, чувствителност на светлина, късогледство, сълзене на очите
 - Неравномерна сърдечна дейност или нарушения на сърдечния ритъм
 - Болка в гърлото, хъркане
 - Кръв при повръщане, промени в изпражненията, обложен език
 - Скованост на ставите, болки в ребрата
 - Захар в урината, увеличени обем на урината и честота на уриниране
 - Течение от влагалището, промени в сексуалните възможности
 - Усещане за студ, киста
 - Диабет
 - Ходене насън
 - Загуба на връзка с реалността и невъзможност за ясно мислене или преценка (психоза)
 - Неестествено поведение
 - Тежки кожни реакции, включително еритема мултиформе (вид обрив) и синдром на Стивънс-Джонсън (тежко заболяване, съпроводено с образуване на мехури по кожата, устата, около очите или половите органи)
 - Тежки алергични реакции, включително ангиодем (подуване на лицето, устата или гърлото)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате СНАМРІХ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката карта или картонената кутия след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистери: Съхранявайте под 30°C.

Бутилка: Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа СНАМРІХ

- Активното вещество е варениклин
- Всяка филмирана таблетка от 0,5 mg съдържа 0,5 mg варениклин (като тартрат).
- Всяка филмирана таблетка от 1 mg съдържа 1 mg варениклин (като тартрат).
- Другите съставки са:

Ядро на таблетката – СНАМРІХ 0,5 mg и 1 mg филмирани таблетки

Целулоза, микрокристална Калциев хидрогенфосфат, безводен Кроскармелоза натрий Силициев диоксид, колоиден безводен Магнезиев стеарат
--

Филмово покритие на таблетката - СНАМРІХ 0,5 mg филмирани таблетки
--

Хипромелоза Титанов диоксид (E171) Макрогол 400 Триацетин
--

Филмово покритие на таблетката - СНАМРІХ 1 mg филмирани таблетки
--

Хипромелоза Титанов диоксид (E171) Макрогол 400 Индигокармин алуминиев лак (E132) Триацетин

Как изглежда СНАМРІХ и какво съдържа опаковката

- СНАМРІХ 0,5 mg филмирани таблетки са бели филмирани таблетки с форма на капсула, с маркировка “Pfizer” и “СНХ 0.5”
- СНАМРІХ филмирани таблетки от 1 mg са светлосини филмирани таблетки с форма на капсула, с маркировка “Pfizer” и “СНХ 1.0”

СНАМРІХ се предлага в следните опаковки:

- Опаковка за започване на лечението, съдържаща 2 блистера: 1 прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки СНАМРІХ от 0,5 mg и 1 прозрачен блистер с 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в опаковка карта.
- Опаковка за започване на лечението, съдържаща 2 блистера: 1 прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки СНАМРІХ от 0,5 mg и 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg, и 1 прозрачен блистер с 28 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в опаковка карта.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 2 прозрачни блистера по 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в опаковка карта.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 2 прозрачни блистера по 28 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в опаковка карта.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 2 прозрачни блистера по 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 0,5 mg в опаковка карта.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 2 прозрачни блистера по 28 филмирани таблетки СНАМРІХ от 0,5 mg в опаковка карта.
- Опаковка за започване на лечението, съдържаща 2 блистера: 1 прозрачен блистер с 11 филмирани таблетки СНАМРІХ от 0,5 mg и 1 прозрачен блистер с 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в картонена кутия.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 2 прозрачни блистера по 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в картонена кутия.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 4 прозрачни блистера по 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в картонена кутия.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 8 прозрачни блистера по 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в картонена кутия.
- Опаковка за продължаване на лечението (поддържащо лечение), съдържаща 10 прозрачни блистера по 14 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg в картонена кутия.
- Запечатана синьо-бяла бутилка от полиетилен с висока плътност, със защитена от деца капачка на винт, в картонена кутия, съдържаща 56 филмирани таблетки СНАМРІХ от 1 mg.
- Запечатана синьо-бяла бутилка от полиетилен с висока плътност, със защитена от деца капачка на винт, в картонена кутия, съдържаща 56 филмирани таблетки СНАМРІХ от 0,5 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: + 420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21220174

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката: <{MM/ГГГГ}>

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>