

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta o velikosti 4 mm × 8 mm

Bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 0.5“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek CHAMPIX je indikován pro odvykací léčbu kouření u dospělých.

### 4.2. Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg vareniclinu 2x denně v návaznosti na jednotýdenní titraci uvedenou níže:

1.-3. den:	0,5 mg 1x denně
4.-7. den:	0,5 mg 2x denně
8. den – konec léčby	1 mg 2x denně

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Dávkování přípravku CHAMPIX má obvykle začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1). Pacienti mají být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů.

U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit následnou 12týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně k udržení abstinence (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit náhle, by se mělo zvážit postupné odvykání kouření s pomocí přípravku CHAMPIX. Pacienti by měli během prvních 12 týdnů léčby kouření omezovat a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté by měli pacienti pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX po dalších 12 týdnů, celkem tak léčba trvá 24 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem CHAMPIX nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou odvykací léčbu přípravkem CHAMPIX zkusit znovu (viz bod 5.1).

Pacientům, kteří netolerují nežádoucí účinky přípravku CHAMPIX, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

V léčbě odvykání kouření je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem návratu ke kouření je vhodné zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.4).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížení funkce ledvin, musí lékař u staršího pacienta posoudit stav ledvin.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou (stanovená clearance kreatininu  $> 50$  ml/min. a  $\leq 80$  ml/min.) až středně závažnou (stanovená clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min a  $\leq 50$  ml/min) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu  $< 30$  ml/min.) je doporučená dávka přípravku CHAMPIX 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin není léčba přípravkem CHAMPIX doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u této populace (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání a tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek CHAMPIX se užívá s jídlem i bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky zanechání kouření

Fyziologické změny vyvolané zanecháním kouření, při léčbě přípravkem CHAMPIX nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může zanechání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

#### Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů podstupujících odvykací léčbu kouření pomocí přípravku CHAMPIX hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálady, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy.

Byla provedena rozsáhlá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a aktivní léčbou k porovnání rizika závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní, kteří byli léčeni kvůli zanechání kouření vareniklinem, bupropionem,

nikotinovou substituční terapií (NRT) ve formě náplasti nebo placebem. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl soubor neuropsychiatrických nežádoucích příhod, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Použití vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní nebylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných neuropsychiatrických nežádoucích příhod v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (viz bod 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Studie u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní**).

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu.

Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažných neuropsychiatrických symptomů u pacientů, kteří se pokouší přestat kouřit s léčbou nebo bez ní. Pokud se v průběhu léčby vareniklinem objeví závažné neuropsychiatrické symptomy, pacienti musí okamžitě přestat vareniklin užívat a musí neprodleně kontaktovat zdravotnického pracovníka s žádostí o přehodnocení léčby.

#### Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

Studie s odvykáním kouření zaměřené na přípravek CHAMPIX poskytly data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení s odvykáním kouření byly bez ohledu na léčbu častěji hlášeny neuropsychiatrické nežádoucí příhody u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze v porovnání s pacienty bez psychiatrických poruch v anamnéze (viz bod 5.1).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

#### Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou přípravkem CHAMPIX hlášení výskytu záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez anamnézy. Přípravek CHAMPIX je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, které doprovází riziko sníženého prahu rozvoje epileptických záchvatů, užívat opatrně.

#### Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení přípravku CHAMPIX spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí anebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

#### Kardiovaskulární příhody

Pacienti užívající přípravek CHAMPIX musí být poučeni, aby informovali svého lékaře o nově zaznamenaných nebo zhoršených kardiovaskulárních symptomech a aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc při výskytu příznaků infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (viz bod 5.1).

#### Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem CHAMPIX hlášeny případy reakcí z přecitlivělosti včetně angioedému. Klinické příznaky zahrnovaly otok obličeje, úst (jazyka, rtů a dásní), krku (hrdla a hrtanu) a končetin. Vzácně byly hlášeny případy život ohrožujícího angioedému

vyžadujícího akutní lékařské ošetření z důvodu dýchacích obtíží. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, musí vareniklin vysadit a neprodleně kontaktovat lékaře.

### Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván přípravek CHAMPIX, také vzácně hlášeny případy těžkých kožních reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Vzhledem k tomu, že tyto kožní reakce mohou být život ohrožující, pacient musí přípravek vysadit při prvních známkách vyrážky nebo jiné kožní reakce a neprodleně kontaktovat lékaře.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S ohledem na vlastnosti vareniklinu a dosavadní klinické zkušenosti, nemá přípravek CHAMPIX žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování přípravku CHAMPIX nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže se nedoporučuje.

*In vitro* studie nenaznačují, že by vareniklin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Navíc vzhledem k tomu, že metabolismus vareniklinu představuje méně než 10 % jeho clearance, léčivé látky ovlivňující systém cytochromu P450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku vareniklinu (viz bod 5.2), a proto úprava dávky přípravku CHAMPIX není nutná.

Studie *in vitro* ukázaly, že vareniklin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí (např. metformin – viz níže) pravděpodobně nejsou vareniklinem ovlivněny.

### Metformin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniklinu.

### Cimetidin

Současné podávání cimetidinu a vareniklinu zvyšovalo systémovou expozici vareniklinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniklinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžně léčit cimetidinem a vareniklinem vyvarovat.

### Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

### Warfarin

Vareniklin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniklinem ovlivněn. Zanechání kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu (viz bod 4.4).

### Alkohol

Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniklinem jsou omezené. Některá hlášení po uvedení na trh uvádí u pacientů léčených vareniklinem zvýšené intoxikační účinky alkoholu. Kauzální vztah mezi těmito událostmi a vareniklinem nebyl stanoven.

## Použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření

### *Bupropion*

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

### *Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)*

Při souběžném podávání vareniklinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů, došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměr o 2,6 mmHg) měřeného v poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspepsie a únavy vyšší u kombinace než u samotné NRT.

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu vareniklinu (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání vareniklinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.1).

### Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do lidského mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do lidského mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem CHAMPIX, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby přípravkem CHAMPIX pro matku.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

Neklinické údaje získané ze standardních studií samčí a samičí fertility u potkanů neodhalily žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CHAMPIX může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, ovládat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Odvykání kouření, s léčbou nebo bez ní, je spojeno s různými příznaky. U pacientů pokoušejících se přestat kouřit, byly hlášeny například: dysforická či depresivní nálada; nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv; úzkost; potíže s koncentrací; neklid; pokles srdeční frekvence; zvýšená chuť k jídlu nebo nárůst tělesné hmotnosti. Design ani analýzy studií s přípravkem CHAMPIX se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a s těmi, které mohou být způsobeny odnětím nikotinu. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou založeny na hodnocení údajů ze studií fází II a III prováděných před uvedením přípravku na trh a na jejich

aktualizaci na základě souhrnných údajů z 18 placebem kontrolovaných studií provedených před a po uvedení přípravku na trh, zahrnujících přibližně 5000 pacientů léčených vareniklinem.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a výjimečně vedla k ukončení léčby.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, které byly častější než u placeba, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Bronchitida, sinusitida
Méně časté	Mykotická infekce, virová infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Snížený počet trombocytů
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie
Vzácné	Diabetes mellitus, polydipsie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida
Vzácné	Psychózy, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, zpomalené myšlení
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závratě, poruchy chuti
Méně časté	Epileptický záchvat, třes, letargie, hypestezie
Vzácné	Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, porucha řeči, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté	Konjunktivitida, bolest očí
Vzácné	Skotom, zbarvení sklér, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Tinnitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zrychlení srdečního tepu
Vzácné	Fibrilace síní, deprese ST segmentu na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zvýšení krevního tlaku, nával horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dušnost, kašel
Méně časté	Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, dráždění krku, překrvení dutin, syndrom kašle horních cest dýchacích, sekrece z nosu
Vzácné	Laryngeální bolest, chrápání

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hematochezie, gastritida, změna pravidelnosti stolice, řihání, aftózní stomatitida, bolest dásní
Vzácné	Hematemezea, neobvyklá stolice, povleklý jazyk
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Erytém, akné, hyperhidróza, noční pocení
Vzácné	Závažné kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Méně časté	Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku
Vzácné	Ztuhlost kloubů, kostochondritida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Polakisurie, nocturie
Vzácné	Glykosurie, polyurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	Menoragie
Vzácné	Poševní výtok, sexuální dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Bolest hrudníku, únava
Méně časté	Tíseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost
Vzácné	Zimnice, cysta
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Odchyly funkčních jaterních testů
Vzácné	Abnormální analýza spermatu, C-reaktivní protein zvýšený, snížená hladina kalcia v krvi
*Četnosti jsou odhadnuty z peregistrační observační kohortové studie.	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních před uvedením na trh nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpůrná opatření.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin byl vareniklin vyloučen dialýzou (viz bod 5.2), ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému; léčiva k terapii závislosti; léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: N07BA03

#### Mechanismus účinku

Vareniklin se váže s vysokou afinitou a selektivitou k  $\alpha 4\beta 2$  neuronálním nikotinovým acetylcholinovým receptorům, kde působí jako částečný agonista – sloučenina, která působí jednak jako agonista, ale s nižší účinností než nikotin, a v přítomnosti nikotinu pak jako antagonist.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniklin váže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronální nikotinové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu zprostředkovanou receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná  $\alpha 4\beta 2$  nAChR vazebná místa, ke kterým má vareniklin vyšší afinitu. Proto může vareniklin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat  $\alpha 4\beta 2$  receptory a mezolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívané při kouření. Vareniklin je vysoce selektivní a váže se silněji na  $\alpha 4\beta 2$  subtyp receptorů ( $K_i=0,15$  nM) než na jiné běžné nikotinové receptory ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3400$  nM) nebo na nenikotinové receptory a transportéry ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , kromě 5-HT3 receptorů:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniklinu na  $\alpha 4\beta 2$  nikotinovém receptoru, kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od symptomů z vysazení (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na  $\alpha 4\beta 2$  receptory (antagonistická aktivita).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravky pro odvykání kouření budou s větší pravděpodobností účinné u pacientů, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kteří mají k dispozici další poradenství a podporu.

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret ( $\geq 10$  cigaret denně); Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo přípravek CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

#### *Srovnávací klinické studie*

Dvě identické dvojité zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (4W-CQR: 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr přípravku CHAMPIX prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a placebem.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra nepřetržité abstinence (CA – Continuous Abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9.-52. týdne a naměřený exhalovaný CO nepřesahoval 10 ppm.

Míra 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míra CA (9.-52. týden) z první i druhé studie jsou znázorněné v tabulce:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Touha po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření hlášené pacienty*

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících přípravek CHAMPIX ve srovnání s placebem. Přípravek CHAMPIX, ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, díky kterým kouření nezanechali ti pacienti, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

#### *Studie udržení abstinence*

Třetí studie vyhodnocovala prospěšnost dalších 12 týdnů léčby přípravkem CHAMPIX na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n=1927) dostávali nezáslepeně přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do 12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď přípravek CHAMPIX (1 mg 2x denně) nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem studie byla míra nepřetržitého nekouření od 13.-24. týdne ve dvojitě zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v týdnech 13.-52.

Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem: lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Rozdíl (95% IS)	Pravděpodobnost (95% IS)
CA* 13.-24. týden	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13.-52. týden	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: míra nepřetržité abstinence

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti užívání přípravku CHAMPIX u černošské populace nebyla klinická účinnost u této populace stanovena.

#### *Flexibilní stanovení data zanechání kouření v 1.-5. týdnu*

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden) byla u vareniklinu 53,9 % a u placeba 19,4 % (rozdíl=34,5 %, 95 % IS: 27%-42 %) a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byla 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placeba (rozdíl=22,5 %, 95 % IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a poté si stanovit datum, kdy odvykání zahájí, v průběhu 5 týdnů.

### *Studie u subjektů znovu léčených přípravkem CHAMPIX*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 494 pacientů, kteří se již pokoušeli přestat kouřit s přípravkem CHAMPIX, a buď byl jejich pokus neúspěšný, nebo po léčbě znovu začali kouřit. Subjekty, které během předcházející léčby zaznamenaly nějaký nežádoucí účinek, byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1 : 1 do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (N=249) nebo užívající placebo (N=245) na 12 týdnů léčby a poté absolvovaly až 40týdenní sledování po ukončení léčby. Pacienti zahrnutí do této studie již v minulosti užívali přípravek CHAMPIX, když se pokoušeli přestat kouřit, (celková doba léčby alespoň dva týdny) nejméně tři měsíce před vstupem do studie a kouřili nejméně čtyři týdny.

Pacienti léčení přípravkem CHAMPIX dosahovali superiorní výskyt abstinence potvrzené vyšetřením CO od 9. do 12. týdne a od 9. týdne do 52. týdne oproti pacientům léčeným placebem. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Pravděpodobnost (95% IS), hodnota p
CA* 9.–12. týden	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55) p < 0,0001
CA* 9.–52. týden	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41) p < 0,0001

\*CA: míra nepřetržité abstinence

### *Postupné odvykání kouření*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v 52týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1 510 subjektů, které nebyly schopny nebo ochotny přestat kouřit během čtyř týdnů, avšak byly ochotny postupně omezit své kouření během 12týdenního období před ukončením kouření. Subjekty byly randomizovány buď do skupiny užívající přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=760), nebo placebo (n=750) po dobu 24 týdnů a po léčbě byly sledovány až do 52. týdne. Subjekty dostaly pokyny, aby snížily počet vykouřených cigaret alespoň o 50 % do konce prvních čtyř týdnů léčby, po čemž následovalo další 50 % snížení od čtvrtého do osmého týdne léčby s cílem dosáhnout úplné abstinence do 12 týdnů. Po počáteční 12týdenní fázi omezování kouření pokračovaly subjekty v léčbě po dalších 12 týdnů. Subjekty léčené přípravkem CHAMPIX měly významně vyšší míru nepřetržité abstinence v porovnání s placebem: nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Pravděpodobnost (95% IS), hodnota p
CA* 15.–24. týden	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53) p < 0,0001
CA* 21.–52. týden	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50) p < 0,0001

\*CA: míra nepřetržité abstinence

Bezpečnostní profil přípravku CHAMPIX v této studii byl ve shodě se studiemi před uvedením přípravku na trh.

### *Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40týdenní sledování po ukončení léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3 % a u placeba 14,3 % a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.–52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placeba.

Úmrtí a závažné kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány komisí. Následující příhody se objevily s četností  $\geq 1\%$  v obou léčebných skupinách během léčby (nebo v průběhu 30 dnů po ukončení léčby): nefatální infarkt myokardu (1,1 % u přípravku CHAMPIX vs. 0,3 % u placebo) a hospitalizace kvůli angině pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Během období bez léčby až do 52. týdne příhody zahrnovaly potřebu koronární revaskularizace (2 % vs. 0,6 %), hospitalizaci kvůli angině pectoris (1,7 % vs. 1,1 %) a nově diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) nebo příjem k výkonu ICHDK (1,4 % vs. 0,6 %). Někteří z pacientů, kteří vyžadovali koronární revaskularizaci, podstoupili výkon jako součást léčby nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace kvůli angině pectoris. Kardiovaskulární smrt se během 52týdenní studie vyskytla u 0,3 % pacientů léčených přípravkem CHAMPIX a 0,6 % pacientů užívajících placebo.

K systematickému vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti přípravku CHAMPIX byla provedena meta-analýza 15 klinických studií v délce trvání léčby  $\geq 12$  týdnů, která zahrnovala 7002 pacienty (4190 užívajících přípravek CHAMPIX a 2812 užívajících placebo). Studie s pacienty se stabilním kardiovaskulárním onemocněním popsaná výše byla rovněž v meta-analýze zahrnuta.

Klíčová analýza kardiovaskulární bezpečnosti zahrnovala výskyt a časové rozvržení souhrnného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Tyto příhody zahrnuté v cílovém parametru byly uznané nezávislou komisí. Souhrnem: ve studiích zahrnutých do meta-analýzy se během léčby vyskytl malý počet závažných kardiovaskulárních příhod – MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Dále se vyskytl malý počet MACE do 30 dnů od ukončení léčby (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozice přípravku CHAMPIX měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95 % interval spolehlivosti 0,76 – 10,55,  $p=0,12$ ) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82,  $p=0,15$ ) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků. Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Dle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající přípravek CHAMPIX podobné četnosti úmrtí ze všech příčin (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

#### *Studie k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní*

Kardiovaskulární bezpečnost přípravku CHAMPIX byla hodnocena ve studii se subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní (mateřská studie; viz bod 5.1 – *Neuropsychiatrická bezpečnost*) a v jejím neléčebném prodloužení, tj. studii k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, do které bylo zařazeno 4595 ze 6293 subjektů, které dokončily mateřskou studii ( $N=8058$ ), a v rámci které byly tyto subjekty sledovány až do 52. týdne. Mezi všemi subjekty léčenými v mateřské studii mělo 1749 (21,7 %) střední kardiovaskulární riziko a 644 (8,0 %) mělo vysoké kardiovaskulární riziko definované podle Framinghamova skóre.

Primárním cílovým kardiovaskulárním parametrem byla doba do závažné kardiovaskulární příhody (MACE) definované jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda během léčby. Úmrtí a kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány nezávislou komisí.

V následující tabulce je uvedena incidence MACE a poměry rizik v porovnání s placebem pro všechny léčebné skupiny během léčby a kumulativní výsledky pro léčbu plus 30 dní poté a pro celou dobu studie (až do konce).

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b>Během léčby</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b>Během léčby plus 30 dní</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b>Až do konce studie</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Užívání přípravku CHAMPIX, bupropionu a NRT nebylo asociováno se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod u kuřáků léčených po dobu až 12 týdnů a sledovaných po dobu až 1 roku v porovnání s placebem. Vzhledem k relativně nízkému celkovému počtu příhod však nelze souvislost zcela vyloučit.

*Subjekty s mírnou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)*

Účinnost a bezpečnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně) při odvykání kouření u subjektů s mírnou až středně těžkou CHOPN byla prokázána v randomizované dvojitě slepé studii kontrolované placebem. Ve studii trvající 52 týdnů byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) v 9.-12. týdnu, potvrzená vyšetřením CO, a hlavním sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu. Bezpečnostní profil vareniklinu byl srovnatelný s profilem pozorovaným v jiných studiích s běžnou populací, včetně pulmonární bezpečnosti.

Výsledky 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	<b>4týdenní CQR</b>	<b>CA (9.-52. týden)</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (poměr pravděpodobností) (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

*Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze*

Účinnost vareniklinu byla potvrzena v randomizované, placebem kontrolované studii s 525 pacienty, s anamnézou deprese v posledních 2 letech nebo stabilně užívajících antidepresiva. Míra ukončení kouření u této populace byla obdobná jako u běžné populace. Míra nepřetržité abstinence v 9.-12. týdnu byla 35,9 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 15,6 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a v 9.-52. týdnu byla 20,3 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 10,4 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (27,0 % vs. 10,4 % při užívání placebo), bolest hlavy (16,8 % vs. 11,2 %), abnormální sny (11,3 % vs. 8,2 %), nespavost (10,9 % vs. 4,8 %) a podrážděnost (10,9 % vs. 8,2 %). Psychiatrické stupnice neukázaly během studie žádné rozdíly mezi skupinami léčenými vareniklinem a placebem, ani žádné celkové zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických symptomů, v žádné skupině léčby.

### *Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou*

Bezpečnost a snášenlivost vareniklinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené studii u 128 kuřáků se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří dále užívali antipsychotika. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající vareniklin (1 mg 2x denně) nebo placebo po dobu 12 týdnů s následnou 12týdenní fází bez léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (23,8 % vs. 14 % při užívání placebo), bolest hlavy (10,7 % vs. 18,6 % při užívání placebo), a zvracení (10,7 % vs. 9,3 % při užívání placebo). Mezi neuropsychiatrickými nežádoucími účinky byla nespavost jediným účinkem hlášeným v obou skupinách u  $\geq 5$  % subjektů s četností vyšší ve skupině léčené vareniklinem než u skupiny užívající placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Souhrnně nedošlo v obou léčebných skupinách ke zhoršení schizofrenie, podle psychiatrických měřítek, a nedošlo k celkové změně extrapyramidových příznaků. Ve skupině léčené vareniklinem, ve srovnání s placebem, byly u většího počtu subjektů před zařazením do studie (v anamnéze) a po ukončení aktivní léčebné periody hlášeny sebevražedné myšlenky nebo chování (v 33. až 85. dni po podání poslední léčebné dávky). Během aktivní léčebné periody byla incidence nežádoucích účinků souvisejících se sebevraždou obdobná u skupin léčených vareniklinem i placebem (11 % vs. 9,3 %). Podíl subjektů s nežádoucími účinky souvisejícími se sebevraždou byl během aktivní léčebné periody, v porovnání s fází po léčbě ve skupině léčené vareniklinem, nezměněn, ve skupině užívající placebo byl ve fázi po léčbě nižší. Přestože žádné sebevraždy nebyly dokonány, ve skupině léčené vareniklinem byl zaznamenán pokus o sebevraždu u subjektu, který již dříve několik podobných pokusů o sebevraždu prodělal. Tyto pouze omezené údaje z jediné studie s odvykáním kouření nejsou dostatečné pro definitivní rozhodnutí o bezpečnosti u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou.

*Neuropsychiatrická studie bezpečnosti u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní*  
Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem a aktivní léčbou, která zahrnovala subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N = 4074) a subjekty bez psychiatrické poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N = 3984). Subjekty ve věku 18-75 let, které kouří 10 nebo více cigaret denně, byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě vareniklinem 1 mg dvakrát denně, bupropionem SR 150 mg dvakrát denně, nikotinovou substituční terapií (NRT) 21 mg/den ve formě náplasti se snižující se dávkou nebo placebem po léčebné období 12 týdnů; subjekty byly poté sledovány dalších 12 týdnů po léčbě.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl soubor následujících nežádoucích neuropsychiatrických příhod (NPS): závažné příhody úzkosti, deprese, abnormálního pocitu či hostility a/nebo středně závažné či závažné příhody agitovanosti, agrese, bludů, halucinací, vražedných myšlenek, mánie, paniky, paranoie, psychózy, sebevražedných myšlenek, sebevražedného chování nebo dokonané sebevraždy.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u **nepsychiatrické kohorty**.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrických nežádoucích příhod (AE NPS) závažné intenzity:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	990	989	1006	999
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežádoucí příhoda, NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Četnosti výskytu příhod souhrnného cílového parametru byly nízké ve všech léčebných skupinách a byly podobné nebo nižší u každé z aktivních léčebných metod v porovnání s placebem. Použití vareniklinu, bupropionu a NRT v nepsychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS souhrnného primárního cílového parametru v porovnání s placebem (95% CI byly nižší než nebo se rovnaly 0).

Procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) byl podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
<b>Během léčby</b>				
Hodnocený počet	988	983	996	995
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sebevražedné chování	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Během následného sledování</b>				
Hodnocený počet	807	816	800	805
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sebevražední chování	0	1 (0,1)	0	0
Sebevražedné myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v nepsychiatrické kohortě.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a RD (95% CI) v porovnání s placebem u **psychiatrické kohorty**. Rovněž jsou uvedeny jednotlivé součásti cílového parametru.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity:

	<b>Psychiatrická kohorta</b> <b>N = 4074</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Počet léčených pacientů</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95% CI) vs. placebo</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Součásti souhrnného primárního cílového parametru AE NPS, n (%):</b>				
Uzkost <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Deprese <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Pocit abnormality <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Hostilita <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitovanost <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agrese <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Bludy <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinace <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Vražedné myšlenky <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mánie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychóza <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sebevražedné chování <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Dokonaná sebevražda <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = nežádoucí příhoda; <sup>a</sup>stupeň = závažná intenzita AE; <sup>b</sup>stupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

U pacientů v psychiatrické kohortě v každé léčebné skupině bylo hlášeno více příhod v porovnání s nepsychiatrickou kohortou a incidence příhod v souhrnném cílovém parametru v porovnání s placebem byla vyšší pro každou aktivní léčbu. Avšak použití vareniklinu, bupropionu a NRT v psychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (95% CI zahrnovala 0).

V psychiatrické kohortě byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného chování Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:



	<b>Psychiatrická kohorta</b> N = 4074			
	<b>Vareniklin</b> N = 1026 n (%)	<b>Bupropion</b> N = 1017 n (%)	<b>NRT</b> N = 1016 n (%)	<b>Placebo</b> N = 1015 n (%)
<b>Během léčby</b>				
Hodnocený počet	1017	1012	1006	1006
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sebevražedné myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Během následného sledování</b>				
Hodnocený počet	833	836	824	791
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sebevražedné chování	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V psychiatrické kohortě nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů léčených vareniklinem v této studii byly podobné jako příhody, které byly pozorovány ve studiích před uvedením přípravku na trh.

V obou kohortách subjekty léčené vareniklinem prokázaly statistickou superioritu abstinence potvrzené vyšetřením CO během týdnů 9 až 12 a 9 až 24 v porovnání se subjekty léčenými bupropionem, nikotinovou náplastí a placebem (viz následující tabulka).

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

	<b>Nepsychiatrická kohorta</b>	<b>Psychiatrická kohorta</b>
<b>CA 9–12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p</b>		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), p < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), p < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), p < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9–24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
<b>Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p</b>		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008

CA = míra nepřetržité abstinence; CI = interval spolehlivosti; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

#### Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

Analýza údajů z klinických studií neprokázala zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických příhod ve spojitosti s vareniklinem ve srovnání s placebem. Kromě toho nezávislé observační studie nespovídají o zvýšeném riziku závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na nikotinové substituční terapii (NRT) nebo bupropionu.

#### Přerušeni léčby

Četnost přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4 % u vareniklinu oproti 9,7 % u placeba. Četnosti přerušeni léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byly v této skupině následující: nauzea (2,7 % oproti 0,6 % u placeba), bolest hlavy (0,6 % oproti 1,0 % u placeba), nespavost (1,3 % oproti 1,2 % u placeba) a neobvyklé sny (0,2 % oproti 0,2 % u placeba).

Analýza klinických studií:

Byla provedena metaanalýza 5 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií zahrnujících celkem 1 907 pacientů (1 130 vareniklin, 777 placebo), jejímž cílem bylo vyhodnotit sebevražedné myšlenky a chování dle škály C-SSRS (Kolumbijská škála k hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí). Tato metaanalýza zahrnovala jednu studii (N = 127) u pacientů s anamnézou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a jinou studii (N = 525) u pacientů s anamnézou deprese. Výsledky neprokázaly žádný nárůst incidence sebevražedných myšlenek a/nebo chování u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, jak dokládá tabulka níže. Z 55 pacientů, kteří uváděli sebevražedné myšlenky nebo chování, patřilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) do dvou studií zařazujících pacienty s anamnézou schizofrenie / schizoafektivní poruchy nebo deprese. V dalších třech studiích uváděl tyto příhody pouze malý počet pacientů (4 vareniklin, 3 placebo).

#### Počet pacientů a poměr rizik sebevražedných myšlenek a/nebo chování dle C-SSRS z metaanalýzy 5 klinických studií srovnávajících vareniklin s placebem

	Vareniklin (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Počet patientských let expozice	325	217
Poměr rizik # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Z této skupiny uváděl jeden pacient v každém léčebném rameni sebevražedné chování

\*\* Pacienti s příhodami až 30 dnů po léčbě, % nejsou vážena dle studie

# RR incidencí na 100 patientských let

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsaných výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich trpěli psychiatrickými onemocněními. Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95 % CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji ( $\geq 1$  %) hlášené

kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

### Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem $\geq 1$ % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:

	Vareniklin (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a příznaky	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivní poruchy a změny nálady	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a změny nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

#### Observační studie

Čtyři observační studie, každá zahrnovala 10 000 až 30 000 pacientů užívajících vareniklin v adjustovaných analýzách, srovnávaly riziko rozvoje závažných neuropsychiatrických příhod, včetně neuropsychiatrických hospitalizací a fatálního a nefatálního sebepoškození, u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT nebo bupropionu. Všechny studie byly retrospektivního kohortového charakteru a zahrnovaly pacienty s psychiatrickou anamnézou nebo bez ní. Všechny studie používaly statistické metody kontrolující zavádějící faktory, včetně preferenční preskripce vareniklinu u zdravějších pacientů. Nelze však vyloučit reziduální zavádějící faktory.

Dvě ze studií nenalezly žádný rozdíl v riziku neuropsychiatrických hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a nikotinové náplasti (poměr rizik [HR] 1,14; 95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,56–2,34 v první studii a 0,76; 95 % CI: 0,40–1,46 v druhé studii). Síla detekce rozdílů v těchto dvou studiích byla omezená. Třetí studie neuváděla žádný rozdíl v riziku rozvoje psychiatrických nežádoucích příhod diagnostikovaných během návštěv na akutním centrálním příjmovém oddělení nebo hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a uživateli bupropionu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55–1,30). Na základě hlášení po uvedení na trh může být bupropion spojen s neuropsychiatrickými nežádoucími příhodami.

Čtvrtá studie neprokázala vyšší riziko fatálního a nefatálního sebepoškození (HR 0,88; 95 % CI: 0,52–1,49) u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT. Výskyt detekovaných sebevražd byl během tří měsíců od zahájení jakékoli medikamentózní léčby vzácný (dva případy u 31 260 uživatelů vareniklinu a šest případů u 81 545 uživatelů NRT).

#### Kohortová studie v těhotenství

Populační kohortová studie srovnávala děti vystavené přípravku CHAMPIX *in utero* (N = 335) s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, (N = 78 412) a dětmi narozenými matkám nekuřačkám (N = 806 438). V této studii byl mezi dětmi vystavenými přípravku CHAMPIX *in utero* v porovnání s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, nižší výskyt vrozených malformací (3,6 % vs. 4,3 %), porodu mrtvého plodu (0,3 % vs. 0,5 %), předčasného porodu (7,5 % vs. 7,9 %), hypotrofie (12,5 % vs. 17,1 %) a předčasného odtoku plodové vody (3,6 % vs. 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace vareniklinu je dosaženo obvykle během 3–4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniklinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.

## Distribuce

Vareniklin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (% CV=50). Vazba vareniklinu na plazmatické bílkoviny je nízká ( $\leq 20\%$ ) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniklin prochází placentou a je vylučován do mléka.

## Biotransformace

Pouze malá část vareniklinu je metabolizována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. Méně významné metabolity v moči zahrnují N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniklin. V oběhu je 91 % vareniklinu v nezměněné podobě. Méně významné metabolity v oběhu zahrnují vareniklin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniklin.

*In vitro* studie prokázaly, že vareniklin neinhibuje enzymy cytochromu P450 ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Mezi testované enzymy P450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Taktéž indukční vliv vareniklinu na aktivitu enzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P450 nebyl v *in vitro* studiích na lidských hepatocytech prokázán. Proto vareniklin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

## Eliminace

Eliminační poločas vareniklinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniklinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2 (viz bod 4.5).

## Linearita/nelinearita

Vareniklin vykazuje po jedné (0,1-3 mg) nebo opakovaných (1-3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

## Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniklinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či souběžné užívání léčivých přípravků, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách.

### *Porucha funkce jater*

Vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu by neměla být farmakokinetika vareniklinu u pacientů s poškozením jater ovlivněna (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce ledvin*

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu  $>50$  ml/min. a  $\leq 80$  ml/min.). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min., a  $\leq 50$  ml/min.) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $>80$  ml/min.). U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $<30$  ml/min.) stoupla expozice vareniklinu 2,1krát. U osob v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage-renal disease, ESRD) byl vareniklin účinně odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.2).

### *Starší pacienti*

Farmakokinetika vareniklinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65-75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých subjektů (viz bod 4.2). Informace o dávkování u starších pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2.

### *Pediatriká populace*

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce

v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností > 55 kg měřená pomocí AUC<sub>(0-24)</sub>, byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností ≤ 55 kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Účinnost a bezpečnost u pediatrické populace mladší 18 let nebyla prokázána a nelze tedy stanovit doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U samců potkanů, kterým byl podáván vareniklin po dobu 2 let se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniklinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky (viz bod 4.6). Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniklin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniklinu je malá.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablet

Mikrokrytalická celulóza  
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Lahvičky: 2 roky  
Blistry: 3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
HDPE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Balení pro udržovací léčbu

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná hliníkovou fólií/polyethylenem obsahující 56 x 0,5 mg potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. září 2006  
Datum posledního prodloužení: 29.června 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 1 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta o velikosti 5 mm × 10 mm

Světle modré bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 1.0“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CHAMPIX je indikován pro odvykací léčbu kouření u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg vareniclinu 2x denně v návaznosti na jednotýdenní titraci uvedenou níže:

1.-3. den:	0,5 mg 1x denně
4.-7. den:	0,5 mg 2x denně
8. den – konec léčby	1 mg 2x denně

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Dávkování přípravku CHAMPIX má obvykle začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1). Pacienti mají být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů.

U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit následnou 12týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně k udržení abstinence (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit náhle, by se mělo zvážit postupné odvykání kouření s pomocí přípravku CHAMPIX. Pacienti by měli během prvních 12 týdnů léčby kouření omezovat a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté by měli pacienti pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX po dalších 12 týdnů, celkem tak léčba trvá 24 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem CHAMPIX nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou odvykací léčbu přípravkem CHAMPIX zkusit znovu (viz bod 5.1).

Pacientům, kteří netolerují nežádoucí účinky přípravku CHAMPIX, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

V léčbě odvykání kouření je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem návratu ke kouření je vhodné zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.4).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížení funkce ledvin, musí lékař u staršího pacienta posoudit stav ledvin.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou (stanovená clearance kreatininu  $> 50$  ml/min. a  $\leq 80$  ml/min.) až středně závažnou (stanovená clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min. a  $\leq 50$  ml/min.) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu  $< 30$  ml/min.) je doporučená dávka přípravku CHAMPIX 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin není léčba přípravkem CHAMPIX doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u této populace (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání a tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek CHAMPIX se užívá s jídlem i bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky zanechání kouření

Fyziologické změny vyvolané zanecháním kouření, při léčbě přípravkem CHAMPIX nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může zanechání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

#### Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů podstupujících odvykací léčbu kouření pomocí přípravku CHAMPIX hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálady, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy.

Byla provedena rozsáhlá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a aktivní léčbou k porovnání rizika závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní, kteří byli léčeni kvůli zanechání kouření vareniklinem, bupropionem,



nikotinovou substituční terapií (NRT) ve formě náplasti nebo placebem. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl soubor neuropsychiatrických nežádoucích příhod, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Použití vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní nebylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných neuropsychiatrických nežádoucích příhod v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (viz bod 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Studie u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní**).

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu.

Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažných neuropsychiatrických symptomů u pacientů, kteří se pokouší přestat kouřit s léčbou nebo bez ní. Pokud se v průběhu léčby vareniklinem objeví závažné neuropsychiatrické symptomy, pacienti musí okamžitě přestat vareniklin užívat a musí neprodleně kontaktovat zdravotnického pracovníka s žádostí o přehodnocení léčby.

#### Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

Studie s odvykáním kouření zaměřené na přípravek CHAMPIX poskytly data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení s odvykáním kouření byly častěji bez ohledu na léčbu hlášeny neuropsychiatrické nežádoucí příhody u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze v porovnání s pacienty bez psychiatrických poruch v anamnéze (viz bod 5.1).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

#### Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou přípravkem CHAMPIX hlášení výskytu záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez anamnézy. Přípravek CHAMPIX je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, které doprovází riziko sníženého prahu rozvoje epileptických záchvatů, užívat opatrně.

#### Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení přípravku CHAMPIX spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí anebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

#### Kardiovaskulární příhody

Pacienti užívající přípravek CHAMPIX musí být poučeni, aby informovali svého lékaře o nově zaznamenaných nebo zhoršených kardiovaskulárních symptomech a aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc při výskytu příznaků infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (viz bod 5.1).

#### Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem CHAMPIX hlášeny případy reakcí z přecitlivělosti včetně angioedému. Klinické příznaky zahrnovaly otok obličeje, úst (jazyka, rtů a dásní), krku (hrdla a hrtanu) a končetin. Vzácně byly hlášeny případy život ohrožujícího angioedému vyžadujícího akutní lékařské ošetření z důvodu dýchacích obtíží. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, musí vareniklin vysadit a neprodleně kontaktovat lékaře.

## Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván přípravek CHAMPIX, také vzácně hlášeny případy těžkých kožních reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Vzhledem k tomu, že tyto kožní reakce mohou být život ohrožující, pacient musí přípravek vysadit při prvních známkách vyrážky nebo jiné kožní reakce a neprodleně kontaktovat lékaře.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S ohledem na vlastnosti vareniklinu a dosavadní klinické zkušenosti, nemá přípravek CHAMPIX žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování přípravku CHAMPIX nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže se nedoporučuje.

*In vitro* studie nenaznačují, že by vareniklin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Navíc vzhledem k tomu, že metabolismus vareniklinu představuje méně než 10% jeho clearance, léčivé látky ovlivňující systém cytochromu P450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku vareniklinu (viz bod 5.2) a proto úprava dávky přípravku CHAMPIX není nutná.

Studie *in vitro* ukázaly, že vareniklin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí (např. metformin – viz níže) pravděpodobně nejsou vareniklinem ovlivněny.

### Metformin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniklinu.

### Cimetidin

Současné podávání cimetidinu a vareniklinu zvyšovalo systémovou expozici vareniklinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniklinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžně léčit cimetidinem a vareniklinem vyvarovat.

### Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

### Warfarin

Vareniklin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniklinem ovlivněn. Zanechání kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu (viz bod 4.4).

### Alkohol

Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniklinem jsou omezené. Některá hlášení po uvedení na trh uvádí u pacientů léčených vareniklinem zvýšené intoxikační účinky alkoholu. Kauzální vztah mezi těmito událostmi a vareniklinem nebyl stanoven.

## Použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření

### *Bupropion*

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

### *Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)*

Při souběžném podávání vareniklinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů, došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměr o 2,6 mmHg) měřeného v poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspepsie a únavy vyšší u kombinace než u samotné NRT.

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu vareniklinu (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání vareniklinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.1).

### Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do lidského mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do lidského mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem CHAMPIX, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby přípravkem CHAMPIX pro matku.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

Neklinické údaje, získané ze standardních studií samčích a samičích fertility u potkanů, neodhalily žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CHAMPIX může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, ovládat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Odvykání kouření, s léčbou nebo bez ní, je spojeno s různými příznaky. U pacientů pokoušejících se přestat kouřit, byly hlášeny například: dysforická či depresivní nálada; nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv; úzkost; potíže s koncentrací; neklid; pokles srdeční frekvence; zvýšená chuť k jídlu nebo nárůst tělesné hmotnosti. Design ani analýzy studií s přípravkem CHAMPIX se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a s těmi, které mohou být způsobeny odnětím nikotinu. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou založeny na hodnocení údajů ze studií fází II a III prováděných před uvedením přípravku na trh a na jejich

aktualizaci na základě souhrnných údajů z 18 placebem kontrolovaných studií provedených před a po uvedení přípravku na trh, zahrnujících přibližně 5000 pacientů léčených vareniklinem.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a výjimečně vedla k ukončení léčby.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, které byly častější než u placeba, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Bronchitida, sinusitida
Méně časté	Mykotická infekce, virová infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Snížený počet trombocytů
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie
Vzácné	Diabetes mellitus, polydipsie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida
Vzácné	Psychózy, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, zpomalené myšlení
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závratě, poruchy chuti
Méně časté	Epileptický záchvat, třes, letargie, hypestezie
Vzácné	Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, porucha řeči, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté	Konjunktivitida, bolest očí
Vzácné	Skotom, zbarvení sklér, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zrychlení srdečního tepu
Vzácné	Fibrilace síní, deprese ST segmentu na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zvýšení krevního tlaku, nával horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dušnost, kašel
Méně časté	Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, dráždění krku, překrvení dutin, syndrom kašle horních cest dýchacích, sekrece z nosu
Vzácné	Laryngeální bolest, chrápání

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hematochezie, gastritida, změna pravidelnosti stolice, řihání, aftózní stomatitida, bolest dásní
Vzácné	Hematemeze, neobvyklá stolice, povleklý jazyk
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Erytém, akné, hyperhidtróza, noční pocení
Vzácné	Závažné kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Méně časté	Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku
Vzácné	Ztuhlost kloubů, kostochondritida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Polakisurie, nocturie
Vzácné	Glykosurie, polyurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	Menoragie
Vzácné	Poševní výtok, sexuální dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Bolest hrudníku, únava
Méně časté	Tíseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost
Vzácné	Zimnice, cysta
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Odchylky funkčních jaterních testů
Vzácné	Abnormální analýza spermatu, C-reaktivní protein zvýšený, snížená hladina kalcia v krvi
* Četnosti jsou odhadnuty z poregistrační observační kohortové studie.	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních před uvedením na trh nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpůrná opatření.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin byl vareniklin vyloučen dialýzou (viz bod 5.2), ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému; léčiva k terapii závislosti; léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: N07BA03

#### Mechanismus účinku

Vareniklin se váže s vysokou afinitou a selektivitou k  $\alpha 4\beta 2$  neuronálním nikotinovým acetylcholinovým receptorům, kde působí jako částečný agonista – sloučenina, která působí jednak jako agonista, ale s nižší účinností než nikotin, a v přítomnosti nikotinu pak jako antagonist.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniklin váže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronální nikotinové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu zprostředkovanou receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná  $\alpha 4\beta 2$  nAChR vazebná místa, ke kterým má vareniklin vyšší afinitu. Proto může vareniklin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat  $\alpha 4\beta 2$  receptory a mezolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívané při kouření. Vareniklin je vysoce selektivní a váže se silněji na  $\alpha 4\beta 2$  subtyp receptorů ( $K_i=0,15$  nM) než na jiné běžné nikotinové receptory ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3400$  nM) nebo na nenikotinové receptory a transportéry ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , kromě 5-HT3 receptorů:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniklinu na  $\alpha 4\beta 2$  nikotinovém receptoru, kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od symptomů z vysazení (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na  $\alpha 4\beta 2$  receptory (antagonistická aktivita).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravky pro odvykání kouření budou s větší pravděpodobností účinné u pacientů, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kteří mají k dispozici další poradenství a podporu.

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret ( $\geq 10$  cigaret denně). Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo přípravek CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

#### *Srovnávací klinické studie*

Dvě identické dvojité zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (4W-CQR: 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr přípravku CHAMPIX prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a placebem.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra nepřetržité abstinence (CA – Continuous Abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9.-52. týdne a naměřený exhalovaný CO nepřesahoval 10 ppm.

Míra 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míra CA (9.-52. týden) z první i druhé studie jsou znázorněné v tabulce:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Touha po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření hlášené pacienty*

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících přípravek CHAMPIX ve srovnání s placebem. Přípravek CHAMPIX ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, díky kterým kouření nezanechali ti pacienti, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

#### *Studie udržení abstinence*

Třetí studie vyhodnocovala prospěšnost dalších 12 týdnů léčby přípravkem CHAMPIX na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n=1927) dostávali nezáslepeně přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do 12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď přípravek CHAMPIX (1 mg 2x denně), nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem studie byla míra nepřetržitého nekouření od 13.-24. týdne ve dvojitě zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v týdnech 13.-52.

Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem: lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Rozdíl (95 % IS)	Pravděpodobnost (95 % IS)
CA* 13.-24. týden	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4%; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13.-52. týden	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: míra nepřetržité abstinence

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti užívání přípravku CHAMPIX u černošské populace nebyla klinická účinnost u této populace stanovena.

#### *Flexibilní stanovení data zanechání kouření v 1.-5. týdnu*

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden) byla u vareniklinu 53,9 % a u placeba 19,4% (rozdíl=34,5 %, 95 % IS: 27%-42 %) a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byla 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placeba (rozdíl=22,5 %, 95 % IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a potom si stanovit datum, kdy odvykání zahájí v průběhu 5 týdnů.

### *Studie u subjektů znovu léčených přípravkem CHAMPIX*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 494 pacientů, kteří se již pokoušeli přestat kouřit s přípravkem CHAMPIX, a buď byl jejich pokus neúspěšný, nebo po léčbě znovu začali kouřit. Subjekty, které během předcházející léčby zaznamenaly nějaký nežádoucí účinek, byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1 : 1 do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (N=249) nebo užívající placebo (N=245) na 12 týdnů léčby a poté absolvovaly až 40týdenní sledování po ukončení léčby. Pacienti zahrnutí do této studie již v minulosti užívali přípravek CHAMPIX, když se pokoušeli přestat kouřit, (celková doba léčby alespoň dva týdny) nejméně tři měsíce před vstupem do studie a kouřili nejméně čtyři týdny.

Pacienti léčení přípravkem CHAMPIX dosahovali superiorní výskyt abstinence potvrzené vyšetřením CO, od 9. do 12. týdne a od 9. týdne do 52. týdne oproti pacientům léčeným placebem. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Pravděpodobnost (95 % IS), hodnota p
CA 9.–12. týden	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55) p < 0,0001
CA 9.–52. týden	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41) p < 0,0001

### *Postupné odvykání kouření*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v 52týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1 510 subjektů, které nebyly schopny nebo ochotny přestat kouřit během čtyř týdnů, avšak byly ochotny postupně omezit své kouření během 12týdenního období před ukončením kouření. Subjekty byly randomizovány buď do skupiny užívající přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=760), nebo placebo (n=750) po dobu 24 týdnů a po léčbě byly sledovány až do 52. týdne. Subjekty dostaly pokyny, aby snížily počet vykouřených cigaret alespoň o 50 % do konce prvních čtyř týdnů léčby, po čemž následovalo další 50% snížení od čtvrtého do osmého týdne léčby s cílem dosáhnout úplné abstinence do 12 týdnů. Po počáteční 12týdenní fázi omezování kouření pokračovaly subjekty v léčbě po dalších 12 týdnů. Subjekty léčené přípravkem CHAMPIX měly významně vyšší míru nepřetržité abstinence v porovnání s placebem; nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Pravděpodobnost (95% IS), hodnota p
CA* 15.–24. týden	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53) p < 0,0001
CA* 21.–52. týden	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50) p < 0,0001

\*CA: míra nepřetržité abstinence

Bezpečnostní profil přípravku CHAMPIX v této studii byl ve shodě se studii před uvedením přípravku na trh.

### *Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40 týdnů sledování po ukončení léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3 % a u placeba 14,3 % a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placeba.

Úmrtí a závažné kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány komisí. Následující příhody se objevily s četností  $\geq 1$  % v obou léčebných skupinách během léčby (nebo v průběhu 30 dnů po



ukončení léčby): nefatální infarkt myokardu (1,1 % u přípravku CHAMPIX vs. 0,3 % u placebo) a hospitalizace kvůli angině pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Během období bez léčby až do 52. týdne příhody zahrnovaly potřebu koronární revaskularizace (2% vs. 0,6%), hospitalizaci kvůli angině pectoris (1,7 % vs. 1,1%) a nově diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) nebo příjem k výkonu ICHDK (1,4 % vs. 0,6 %). Někteří z pacientů, kteří vyžadovali koronární revaskularizaci, podstoupili výkon jako součást léčby nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace kvůli angině pectoris. Kardiovaskulární smrt se během 52týdenní studie vyskytla u 0,3 % pacientů léčených přípravkem CHAMPIX a 0,6 % pacientů užívajících placebo.

K systematickému vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti přípravku CHAMPIX byla provedena meta-analýza 15 klinických studií v délce trvání léčby  $\geq 12$  týdnů, která zahrnovala 7002 pacienty (4190 užívajících přípravek CHAMPIX a 2812 užívajících placebo). Studie s pacienty se stabilním kardiovaskulárním onemocněním popsaná výše byla rovněž v meta-analýze zahrnuta.

Klíčová analýza kardiovaskulární bezpečnosti zahrnovala výskyt a časové rozvržení souhrnného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Tyto příhody zahrnuté v cílovém parametru byly uznané nezávislou komisí. Souhrnem: ve studiích zahrnutých do meta-analýzy se během léčby vyskytl malý počet závažných kardiovaskulárních příhod – MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Dále se vyskytl malý počet MACE do 30 dnů od ukončení léčby (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozice přípravku CHAMPIX měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95 % interval spolehlivosti 0,76 – 10,55,  $p=0,12$ ) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82,  $p=0,15$ ) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků. Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Podle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající přípravek CHAMPIX podobné četnosti úmrtí ze všech příčin (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

#### *Studie k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní*

Kardiovaskulární bezpečnost přípravku CHAMPIX byla hodnocena ve studii se subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní (mateřská studie; viz bod 5.1 – *Neuropsychiatrická bezpečnost*) a v jejím neléčebném prodloužení, tj. studii k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, do které bylo zařazeno 4595 ze 6293 subjektů, které dokončily mateřskou studii (N=8058), a v rámci které byly tyto subjekty sledovány až do 52. týdne. Mezi všemi subjekty léčenými v mateřské studii mělo 1749 (21,7 %) střední kardiovaskulární riziko a 644 (8,0 %) mělo vysoké kardiovaskulární riziko definované podle Framinghamova skóre.

Primárním cílovým kardiovaskulárním parametrem byla doba do závažné kardiovaskulární příhody (MACE) definované jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda během léčby. Úmrtí a kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány nezávislou komisí.

V následující tabulce je uvedena incidence MACE a poměry rizik v porovnání s placebem pro všechny léčebné skupiny během léčby a kumulativní výsledky pro léčbu plus 30 dní poté a pro celou dobu studie (až do konce).

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Během léčby</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Během léčby plus 30 dní</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b><i>Až do konce studie</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Užívání přípravku CHAMPIX, bupropionu a NRT nebylo asociováno se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod u kuřáků léčených po dobu až 12 týdnů a sledovaných po dobu až 1 roku v porovnání s placebem. Vzhledem k relativně nízkému celkovému počtu příhod však nelze souvislost zcela vyloučit.

*Subjekty s mírnou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)*

Účinnost a bezpečnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně) při odvykání kouření u subjektů s mírnou až středně těžkou CHOPN byla prokázána v randomizované dvojitě slepé studii kontrolované placebem. Ve studii trvající 52 týdnů byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) v 9.-12. týdnu, potvrzená vyšetřením CO, a hlavním sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu. Bezpečnostní profil vareniklinu byl srovnatelný s profilem pozorovaným v jiných studiích s běžnou populací, včetně pulmonární bezpečnosti. Výsledky 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	<b>4týdenní CQR</b>	<b>CA (9.-52. týden)</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (poměr pravděpodobností) (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

*Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze*

Účinnost vareniklinu byla potvrzena v randomizované, placebem kontrolované studii s 525 pacienty, s anamnézou deprese v posledních 2 letech nebo stabilně užívajících antidepressiva. Míra ukončení kouření u této populace byla obdobná jako u běžné populace. Míra nepřetržité abstinence v 9.-12. týdnu byla 35,9 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 15,6 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a v 9.-52. týdnu byla 20,3 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 10,4 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (27,0 % vs. 10,4 % při užívání placebo), bolest hlavy (16,8 % vs. 11,2 %), abnormální sny (11,3 % vs. 8,2 %), nespavost (10,9 % vs. 4,8 %) a podrážděnost (10,9 % vs. 8,2 %). Psychiatrické stupnice neukázaly během studie žádné rozdíly mezi skupinami léčenými vareniklinem a placebem, ani žádné celkové zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických symptomů, v žádné skupině léčby.

### *Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou*

Bezpečnost a snášenlivost vareniklinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené studii u 128 kuřáků se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří dále užívali antipsychotika. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající vareniklin (1 mg 2x denně) nebo placebo po dobu 12 týdnů s následnou 12týdenní fází bez léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (23,8 % vs. 14 % při užívání placebo), bolest hlavy (10,7 % vs. 18,6 % při užívání placebo), a zvracení (10,7 % vs. 9,3 % při užívání placebo). Mezi neuropsychiatrickými nežádoucími účinky byla nespavost jediným účinkem hlášeným v obou skupinách u  $\geq 5$  % subjektů s četností vyšší ve skupině léčené vareniklinem než u skupiny užívající placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Souhrnně nedošlo v obou léčebných skupinách ke zhoršení schizofrenie, podle psychiatrických měřítek, a nedošlo k celkové změně extrapyramidových příznaků. Ve skupině léčené vareniklinem, ve srovnání s placebem, byly u většího počtu subjektů před zařazením do studie (v anamnéze) a po ukončení aktivní léčebné periody hlášeny sebevražedné myšlenky nebo chování (v 33. až 85. dni po podání poslední léčebné dávky). Během aktivní léčebné periody byla incidence nežádoucích účinků souvisejících se sebevraždou obdobná u skupin léčených vareniklinem i placebem (11 % vs. 9,3 %). Podíl subjektů s nežádoucími účinky souvisejícími se sebevraždou byl během aktivní léčebné periody, v porovnání s fází po léčbě ve skupině léčené vareniklinem, nezměněn, ve skupině užívající placebo byl ve fázi po léčbě nižší. Přestože žádné sebevraždy nebyly dokonány, ve skupině léčené vareniklinem byl zaznamenán pokus o sebevraždu u subjektu, který již dříve několik podobných pokusů o sebevraždu prodělal. Tyto pouze omezené údaje z jediné studie s odvykáním kouření nejsou dostatečné pro definitivní rozhodnutí o bezpečnosti u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou.

### *Neuropsychiatrická studie bezpečnosti u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní*

Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem a aktivní léčbou, která zahrnovala subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N = 4074) a subjekty bez psychiatrické poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N = 3984). Subjekty ve věku 18-75 let, které kouří 10 nebo více cigaret denně, byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě vareniklinem 1 mg dvakrát denně, bupropionem SR 150 mg dvakrát denně, nikotinovou substituční terapií (NRT) 21 mg/den ve formě náplasti se snižující se dávkou nebo placebem po léčebné období 12 týdnů; subjekty byly poté sledovány dalších 12 týdnů po léčbě. Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl soubor následujících nežádoucích neuropsychiatrických příhod (NPS): závažné příhody úzkosti, deprese, abnormálního pocitu či hostility a/nebo středně závažné či závažné příhody agitovanosti, agrese, bludů, halucinací, vražedných myšlenek, mánie, paniky, paranoie, psychózy, sebevražedných myšlenek, sebevražedného chování nebo dokonané sebevraždy.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u **nepsychiatrické kohorty**.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrických nežádoucích příhod (AE NPS) závažné intenzity:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	990	989	1006	999
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežádoucí příhoda, NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Četnosti výskytu příhod souhrnného cílového parametru byly nízké ve všech léčebných skupinách a byly podobné nebo nižší u každé z aktivních léčebných metod v porovnání s placebem. Použití vareniklinu, bupropionu a NRT v nepsychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS souhrnného primárního cílového parametru v porovnání s placebem (95% CI byly nižší než nebo se rovnaly 0).

Procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) byl podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
<b>Během léčby</b>				
Hodnocený počet	988	983	996	995
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sebevražedné chování	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Během následného sledování</b>				
Hodnocený počet	807	816	800	805
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	0
Sebevražedné myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v nepsychiatrické kohortě.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a RD (95% CI) v porovnání s placebem u **psychiatrické kohorty**. Rovněž jsou uvedeny jednotlivé součásti cílového parametru.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
<b>Počet léčených pacientů</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95% CI) vs. placebo</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Součástí souhrnného primárního cílového parametru AE NPS, n (%):</b>				
Úzkost <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Deprese <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Pocit abnormality <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Hostilita <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitovanost <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agrese <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Bludy <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinace <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Vražedné myšlenky <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mánie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychóza <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sebevražedné chování <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Dokonaná sebevražda <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = nežádoucí příhoda; <sup>a</sup>stupeň = závažná intenzita AE; <sup>b</sup>stupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

U pacientů v psychiatrické kohortě v každé léčebné skupině bylo hlášeno více příhod v porovnání s nepsychiatrickou kohortou a incidence příhod v souhrnném cílovém parametru v porovnání s placebem byla vyšší pro každou aktivní léčbu. Avšak použití vareniklinu, bupropionu a NRT v psychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (95% CI zahrnovala 0).

V psychiatrické kohortě byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného chování Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	<b>Psychiatrická kohorta</b> N = 4074			
	<b>Vareniklin</b> N = 1026 n (%)	<b>Bupropion</b> N = 1017 n (%)	<b>NRT</b> N = 1016 n (%)	<b>Placebo</b> N = 1015 n (%)
<b>Během léčby</b>				
Hodnocený počet	1017	1012	1006	1006
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sebevražedné myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Během následného sledování</b>				
Hodnocený počet	833	836	824	791
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sebevražedné chování	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V psychiatrické kohortě nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů léčených vareniklinem v této studii byly podobné jako příhody, které byly pozorovány ve studiích před uvedením přípravku na trh.

V obou kohortách subjekty léčené vareniklinem prokázaly statistickou superioritu abstinence potvrzené vyšetřením CO během týdnů 9 až 12 a 9 až 24 v porovnání se subjekty léčenými bupropionem, nikotinovou náplastí a placebem (viz následující tabulka).

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

	<b>Nepsychiatrická kohorta</b>	<b>Psychiatrická kohorta</b>
<b>CA 9–12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p</b>		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), p < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), p < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), p < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9–24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
<b>Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p</b>		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008

CA = míra nepřetržité abstinence; CI = interval spolehlivosti; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

#### Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

Analýza údajů z klinických studií neprokázala zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických příhod ve spojitosti s vareniklinem ve srovnání s placebem. Kromě toho nezávislé observační studie nenasvědčují o zvýšeném riziku závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na nikotinové substituční terapii (NRT) nebo bupropionu.

#### Přerušeni léčby

Četnost přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4 % u vareniklinu oproti 9,7 % u placeba. Četnosti přerušeni léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byly v této skupině následující: nauzea (2,7 % oproti 0,6 % u placeba), bolest hlavy (0,6 % oproti 1,0 % u placeba), nespavost (1,3 % oproti 1,2 % u placeba) a neobvyklé sny (0,2 % oproti 0,2 % u placeba).

Analýza klinických studií:

Byla provedena metaanalýza 5 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií zahrnujících celkem 1 907 pacientů (1 130 vareniklin, 777 placebo), jejímž cílem bylo vyhodnotit sebevražedné myšlenky a chování dle škály C-SSRS (Kolumbijská škála k hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí). Tato metaanalýza zahrnovala jednu studii (N = 127) u pacientů s anamnézou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a jinou studii (N = 525) u pacientů s anamnézou deprese. Výsledky neprokázaly žádný nárůst incidence sebevražedných myšlenek a/nebo chování u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, jak dokládá tabulka níže. Z 55 pacientů, kteří uváděli sebevražedné myšlenky nebo chování, patřilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) do dvou studií zařazujících pacienty s anamnézou schizofrenie / schizoafektivní poruchy nebo deprese. V dalších třech studiích uváděl tyto příhody pouze malý počet pacientů (4 vareniklin, 3 placebo).

#### Počet pacientů a poměr rizik sebevražedných myšlenek a/nebo chování dle C-SSRS z metaanalýzy 5 klinických studií srovnávajících vareniklin s placebem

	Vareniklin (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Počet patientských let expozice	325	217
Poměr rizik # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Z této skupiny uváděl jeden pacient v každém léčebném rameni sebevražedné chování

\*\* Pacienti s příhodami až 30 dnů po léčbě; % nejsou vážena dle studie

# RR incidencí na 100 patientských let

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsaných výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich trpěli psychiatrickými onemocněními. Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95 % CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji ( $\geq 1$  %) hlášené

kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

### Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem $\geq 1$ % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:

	Vareniklin (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a příznaky	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivní poruchy a změny nálady	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a změny nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

#### Observační studie

Čtyři observační studie, každá zahrnovala 10 000 až 30 000 pacientů užívajících vareniklin v adjustovaných analýzách, srovnávaly riziko rozvoje závažných neuropsychiatrických příhod, včetně neuropsychiatrických hospitalizací a fatálního a nefatálního sebepoškození, u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT nebo bupropionu. Všechny studie byly retrospektivního kohortového charakteru a zahrnovaly pacienty s psychiatrickou anamnézou nebo bez ní. Všechny studie používaly statistické metody kontrolující zavádějící faktory, včetně preferenční preskripce vareniklinu u zdravějších pacientů. Nelze však vyloučit reziduální zavádějící faktory.

Dvě ze studií nenalezly žádný rozdíl v riziku neuropsychiatrických hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a nikotinové náplasti (poměr rizik [HR] 1,14; 95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,56–2,34 v první studii a 0,76; 95 % CI: 0,40–1,46 v druhé studii). Síla detekce rozdílů v těchto dvou studiích byla omezená. Třetí studie neuváděla žádný rozdíl v riziku rozvoje psychiatrických nežádoucích příhod diagnostikovaných během návštěv na akutním centrálním příjmovém oddělení nebo hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a uživateli bupropionu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55–1,30). Na základě hlášení po uvedení na trh může být bupropion spojen s neuropsychiatrickými nežádoucími příhodami.

Čtvrtá studie neprokázala vyšší riziko fatálního a nefatálního sebepoškození (HR 0,88; 95 % CI: 0,52–1,49) u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT. Výskyt detekovaných sebevražd byl během tří měsíců od zahájení jakékoli medikamentózní léčby vzácný (dva případy u 31 260 uživatelů vareniklinu a šest případů u 81 545 uživatelů NRT).

#### Kohortová studie v těhotenství

Populační kohortová studie srovnávala děti vystavené přípravku CHAMPIX *in utero* (N = 335) s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, (N = 78 412) a dětmi narozenými matkám nekuřačkám (N = 806 438). V této studii byl mezi dětmi vystavenými přípravku CHAMPIX *in utero* v porovnání s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, nižší výskyt vrozených malformací (3,6 % vs. 4,3 %), porodu mrtvého plodu (0,3 % vs. 0,5 %), předčasného porodu (7,5 % vs. 7,9 %), hypotrofie (12,5 % vs. 17,1 %) a předčasného odtoku plodové vody (3,6 % vs. 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace vareniklinu je dosaženo obvykle během 3–4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniklinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.



## Distribuce

Vareniklin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (% CV=50). Vazba vareniklinu na plazmatické bílkoviny je nízká ( $\leq 20\%$ ) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniklin prochází placentou a je vylučován do mléka.

## Biotransformace

Pouze malá část vareniklinu je metabolizována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. Méně významné metabolity v moči zahrnují N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniklin. V oběhu je 91 % vareniklinu v nezměněné podobě. Méně významné metabolity v oběhu zahrnují vareniklin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniklin.

In vitro studie prokázaly, že vareniklin neinhibuje enzymy cytochromu P450 ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Mezi testované enzymy P450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Taktéž indukční vliv vareniklinu na aktivitu enzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P450 nebyl v *in vitro* studiích na lidských hepatocytech prokázán. Proto vareniklin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

## Eliminace

Eliminační poločas vareniklinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniklinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2 (viz bod 4.5).

## Linearita/nelinearita

Vareniklin vykazuje po jedné (0,1-3 mg) nebo opakovaných (1-3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

## Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniklinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či souběžné užívání léčivých přípravků, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách.

### *Porucha funkce jater*

Vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu by neměla být farmakokinetika vareniklinu u pacientů s poškozením jater ovlivněna (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce ledvin*

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu  $>50$  ml/min., a  $\leq 80$  ml/min.). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min., a  $\leq 50$  ml/min.) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $>80$  ml/min.). U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $<30$  ml/min.) stoupla expozice vareniklinu 2,1krát. U osob v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage-renal disease, ESRD) byl vareniklin účinně odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.2).

### *Starší pacienti*

Farmakokinetika vareniklinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65-75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých subjektů (viz bod 4.2). Informace o dávkování u starších pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2.

### *Pediatriká populace*

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce

v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností >55 kg měřená pomocí AUC<sub>(0-24)</sub>, byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností ≤ 55 kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Účinnost a bezpečnost u pediatrické populace mladší 18 let nebyla prokázána a nelze tedy stanovit doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U samců potkanů, kterým byl podáván vareniklin po dobu 2 let se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniklinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky (viz bod 4.6). Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniklin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniklinu je malá.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablet

Mikrokrytalická celulóza  
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Lahvičky: 2 roky  
Blistry: 3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
HDPE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Balení pro udržovací léčbu

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 112 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 140 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 112 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 140 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

Lahvička z polyetylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná hliníkovou fólií / polyetylenem obsahující 56 x 1 mg potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. září 2006  
Datum posledního prodloužení: 29.června 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety  
CHAMPIX 1 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

0,5 mg potahované tablety o velikosti 4 mm × 8 mm: Bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 0.5“ na druhé straně.

1 mg potahované tablety o velikosti 5 mm × 10 mm: Bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 1.0“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek CHAMPIX je indikován pro odvykací léčbu kouření u dospělých.

### 4.2. Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg vareniklinu 2x denně v návaznosti na jednotýdenní titraci uvedenou níže:

1.-3. den:	0,5 mg 1x denně
4.-7. den:	0,5 mg 2x denně
8. den – konec léčby	1 mg 2x denně

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Dávkování přípravku CHAMPIX má obvykle začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1). Pacienti mají být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů.

U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit následnou 12týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně k udržení abstinence (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit náhle, by se mělo zvážit postupné odvykání kouření s pomocí přípravku CHAMPIX. Pacienti by měli během prvních 12 týdnů léčby kouření omezovat a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté by měli pacienti pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX po dalších 12 týdnů, celkem tak léčba trvá 24 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem CHAMPIX nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou odvykací léčbu přípravkem CHAMPIX zkusit znovu (viz bod 5.1).

Pacientům, kteří netolerují nežádoucí účinky přípravku CHAMPIX, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

V léčbě odvykání kouření je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem návratu ke kouření je vhodné zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.4).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížení funkce ledvin, musí lékař u staršího pacienta posoudit stav ledvin.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou (stanovená clearance kreatininu > 50 ml/min. a ≤ 80 ml/min.) až středně závažnou (stanovená clearance kreatininu ≥ 30 ml/min. a ≤ 50 ml/min.) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu < 30 ml/min.) je doporučená dávka přípravku CHAMPIX 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin není léčba přípravkem CHAMPIX doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u této populace (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání a tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek CHAMPIX se užívá s jídlem i bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky zanechání kouření

Fyziologické změny vyvolané zanecháním kouření, při léčbě přípravkem CHAMPIX nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může zanechání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

#### Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů podstupujících odvykací léčbu kouření pomocí přípravku CHAMPIX hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálady, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy

Byla provedena rozsáhlá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a aktivní léčbou k porovnání rizika závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní, kteří byli léčeni kvůli zanechání kouření vareniklinem, bupropionem, nikotinovou substituční terapií (NRT) ve formě náplasti nebo placebem. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl soubor neuropsychiatrických nežádoucích příhod, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Použití vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní nebylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných neuropsychiatrických nežádoucích příhod v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (viz bod 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Studie u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní**).

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu.

Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažných neuropsychiatrických symptomů u pacientů, kteří se pokouší přestat kouřit s léčbou nebo bez ní. Pokud se v průběhu léčby vareniklinem objeví závažné neuropsychiatrické symptomy, pacienti musí okamžitě přestat vareniklin užívat a musí neprodleně kontaktovat zdravotnického pracovníka s žádostí o přehodnocení léčby.

#### Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

Studie s odvykáním kouření zaměřené na přípravek CHAMPIX poskytly data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení s odvykáním kouření byly častěji bez ohledu na léčbu hlášeny neuropsychiatrické nežádoucí příhody u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze v porovnání s pacienty bez psychiatrických poruch v anamnéze (viz bod 5.1).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

#### Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou přípravkem CHAMPIX hlášení výskytu záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez anamnézy. Přípravek CHAMPIX je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, které doprovází riziko sníženého prahu rozvoje epileptických záchvatů, užívat opatrně.

#### Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení přípravku CHAMPIX spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí anebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

#### Kardiovaskulární příhody

Pacienti užívatí přípravku CHAMPIX musí být poučeni, aby informovali svého lékaře o nově zaznamenaných nebo zhoršených kardiovaskulárních symptomech a aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc při výskytu příznaků infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (viz bod 5.1).

#### Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem CHAMPIX hlášeny případy reakcí

z přecitlivělosti včetně angioedému. Klinické příznaky zahrnovaly otok obličeje, úst (jazyka, rtů a dásní), krku (hrdla a hrtanu) a končetin. Vzácně byly hlášeny případy život ohrožujícího angioedému vyžadujícího akutní lékařské ošetření z důvodu dýchacích obtíží. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, musí vareniklin vysadit a neprodleně kontaktovat lékaře.

### Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván přípravek CHAMPIX, také vzácně hlášeny případy těžkých kožních reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Vzhledem k tomu, že tyto kožní reakce mohou být život ohrožující, pacient musí přípravek vysadit při prvních známkách vyrážky nebo jiné kožní reakce a neprodleně kontaktovat lékaře.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S ohledem na vlastnosti vareniklinu a dosavadní klinické zkušenosti, nemá přípravek CHAMPIX žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování přípravku CHAMPIX nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže se nedoporučuje.

*In vitro* studie nenaznačují, že by vareniklin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Navíc vzhledem k tomu, že metabolismus vareniklinu představuje méně než 10 % jeho clearance, léčivé látky ovlivňující systém cytochromu P450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku vareniklinu (viz bod 5.2), a proto úprava dávky přípravku CHAMPIX není nutná.

Studie *in vitro* ukázaly, že vareniklin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí (např. metformin – viz níže) pravděpodobně nejsou vareniklinem ovlivněny.

### Metformin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniklinu.

### Cimetidin

Současné podávání cimetidinu a vareniklinu zvyšovalo systémovou expozici vareniklinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniklinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžně léčit cimetidinem a vareniklinem vyvarovat.

### Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

### Warfarin

Vareniklin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniklinem ovlivněn. Zanechání kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu (viz bod 4.4).



## Alkohol

Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniklinem jsou omezené. Některá hlášení po uvedení na trh uvádí u pacientů léčených vareniklinem zvýšené intoxikační účinky alkoholu. Kauzální vztah mezi těmito událostmi a vareniklinem nebyl stanoven.

## Použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření

### *Bupropion*

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

### *Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)*

Při souběžném podávání vareniklinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů, došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměr o 2,6 mmHg) měřeného v poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspepsie a únavy vyšší u kombinace než u samotné NRT.

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu vareniklinu (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání vareniklinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.1).

### Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do lidského mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do lidského mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem CHAMPIX, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby přípravkem CHAMPIX pro matku.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

Neklinické údaje, získané ze standardních studií samčí a samičí fertility u potkanů, neodhalily žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CHAMPIX může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, ovládat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Odvykání kouření, s léčbou nebo bez ní, je spojeno s různými příznaky. U pacientů pokoušejících se přestat kouřit, byly hlášeny například: dysforická či depresivní nálada; nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv; úzkost; potíže s koncentrací; neklid; pokles srdeční frekvence; zvýšená chuť k jídlu nebo nárůst tělesné hmotnosti. Design ani analýzy studií s přípravkem CHAMPIX se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a s těmi, které mohou být způsobeny odnětím nikotinu. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou založeny na hodnocení údajů ze studií fázi II a III prováděných před uvedením přípravku na trh a na jejich aktualizaci na základě souhrnných údajů z 18 placebem kontrolovaných studií provedených před a po uvedení přípravku na trh, zahrnujících přibližně 5000 pacientů léčených vareniklinem.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a výjimečně vedla k ukončení léčby.

### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, které byly častější než u placeba, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Bronchitida, sinusitida
Méně časté	Mykotická infekce, virová infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Snížený počet trombocytů
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie
Vzácné	Diabetes mellitus, polydipsie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida
Vzácné	Psychózy, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, zpomalené myšlení
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závratě, poruchy chuti
Méně časté	Epileptický záchvat, třes, letargie, hypestezie
Vzácné	Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, porucha řeči, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté	Konjunktivitida, bolest očí
Vzácné	Skotom, zbarvení sklér, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Tinnitus

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zrychlení srdečního tepu
Vzácné	Fibrilace síní, deprese ST segmentu na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zvýšení krevního tlaku, nával horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dušnost, kašel
Méně časté	Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, dráždění krku, překrvení dutin, syndrom kašle horních cest dýchacích, sekrece z nosu
Vzácné	Laryngeální bolest, chrápání
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hematochezie, gastritida, změna pravidelnosti stolice, říhání, aftózní stomatitida, bolest dásní
Vzácné	Hematemaze, neobvyklá stolice, povleklý jazyk
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Erytém, akné, hyperhidróza, noční pocení
Vzácné	Závažné kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Méně časté	Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku
Vzácné	Ztuhlost kloubů, kostochondritida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Polakisurie, nocturie
Vzácné	Glykosurie, polyurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	Menoragie
Vzácné	Poševní výtok, sexuální dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Bolest hrudníku, únava
Méně časté	Tiseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost
Vzácné	Zimnice, cysta
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Odchylky funkčních jaterních testů
Vzácné	Abnormální analýza spermatu, C-reaktivní protein zvýšený, snížená hladina kalcia v krvi
*Četnosti jsou odhadnuty z peregistrační observační kohortové studie.	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních před uvedením na trh nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpůrná opatření.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin byl vareniklin vyloučen dialýzou (viz bod 5.2), ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému; léčiva k terapii závislosti; léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: N07BA03

#### Mechanismus účinku

Vareniklin se váže s vysokou afinitou a selektivitou k  $\alpha 4\beta 2$  neuronálním nikotinovým acetylcholinovým receptorům, kde působí jako částečný agonista – sloučenina, která působí jednak jako agonista, ale s nižší účinností než nikotin, a v přítomnosti nikotinu pak jako antagonist.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniklin váže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronální nikotinové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu zprostředkovanou receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná  $\alpha 4\beta 2$  nAChR vazebná místa, ke kterým má vareniklin vyšší afinitu. Proto může vareniklin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat  $\alpha 4\beta 2$  receptory a mezolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívané při kouření. Vareniklin je vysoce selektivní a váže se silněji na  $\alpha 4\beta 2$  subtyp receptorů ( $K_i=0,15$  nM) než na jiné běžné nikotinové receptory ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3400$  nM) nebo na nenikotinové receptory a transportéry ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , kromě 5-HT<sub>3</sub> receptorů:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniklinu na  $\alpha 4\beta 2$  nikotinovém receptoru, kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od symptomů z vysazení (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na  $\alpha 4\beta 2$  receptory (antagonistická aktivita).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravky pro odvykání kouření budou s větší pravděpodobností účinné u pacientů, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kteří mají k dispozici další poradenství a podporu.

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret ( $\geq 10$  cigaret denně); Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo přípravek CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

#### *Srovnávací klinické studie*

Dvě identické dvojité zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (4W-CQR: 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr přípravku CHAMPIX prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a placebem.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra nepřetržité abstinence (CA – Continuous Abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9.-52. týdne a naměřený exhalovaný CO nepřesahoval 10 ppm.

Míra 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míra CA (9.-52. týden) z první i druhé studie jsou znázorněné v tabulce:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Touha po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření hlášené pacienty*

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících přípravek CHAMPIX ve srovnání s placebem. Přípravek CHAMPIX, ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, díky kterým kouření nezanedbali ti pacienti, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

#### *Studie udržení abstinence*

Třetí studie vyhodnocovala prospěšnost dalších 12 týdnů léčby přípravkem CHAMPIX na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n=1927) dostávali nezaslepeně přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do 12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď přípravek CHAMPIX (1 mg 2x denně) nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem studie byla míra nepřetržitého nekouření od 13.-24. týdne ve dvojité zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v týdnech 13.-52.

Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem: lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Rozdíl (95% IS)	Pravděpodobnost (95% IS)
CA* 13.-24. týden	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13.-52. týden	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: míra nepřetržité abstinence

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti užívání přípravku CHAMPIX u černošské populace nebyla klinická účinnost u této populace stanovena.

#### *Flexibilní stanovení data zanechání kouření v 1.-5. týdnu*

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden)

byla u vareniklinu 53,9 % a u placebo 19,4 % (rozdíl=34,5 %, 95 % IS: 27%-42 %) a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byla 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placebo (rozdíl=22,5 %, 95 % IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a poté si stanovit datum, kdy odvykání zahájí, v průběhu 5 týdnů.

#### *Studie u subjektů znovu léčených přípravkem CHAMPIX*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 494 pacientů, kteří se již pokoušeli přestat kouřit s přípravkem CHAMPIX, a buď byl jejich pokus neúspěšný, nebo po léčbě znovu začali kouřit. Subjekty, které během předcházející léčby zaznamenaly nějaký nežádoucí účinek, byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1 : 1 do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (N=249) nebo užívající placebo (N=245) na 12 týdnů léčby a poté absolvovaly až 40týdenní sledování po ukončení léčby. Pacienti zahrnutí do této studie již v minulosti užívali přípravek CHAMPIX, když se pokoušeli přestat kouřit, (celková doba léčby alespoň dva týdny) nejméně tři měsíce před vstupem do studie a kouřili nejméně čtyři týdny.

Pacienti léčení přípravkem CHAMPIX dosahovali superiorní výskyt abstinence potvrzené vyšetřením CO od 9. do 12. týdne a od 9. týdne do 52. týdne oproti pacientům léčeným placebem. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Pravděpodobnost (95% IS), hodnota p
CA* 9.–12. týden	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55) p < 0,0001
CA* 9.–52. týden	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41) p < 0,0001

\*CA: míra nepřetržité abstinence

#### *Postupné odvykání kouření*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v 52týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 1 510 subjektů, které nebyly schopny nebo ochotny přestat kouřit během čtyř týdnů, avšak byly ochotny postupně omezit své kouření během 12týdenního období před ukončením kouření. Subjekty byly randomizovány buď do skupiny užívající přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=760), nebo placebo (n=750) po dobu 24 týdnů a po léčbě byly sledovány až do 52. týdne. Subjekty dostaly pokyny, aby snížily počet vykouřených cigaret alespoň o 50 % do konce prvních čtyř týdnů léčby, po čemž následovalo další 50% snížení od čtvrtého do osmého týdne léčby s cílem dosáhnout úplné abstinence do 12 týdnů. Po počáteční 12týdenní fázi omezování kouření pokračovaly subjekty v léčbě po dalších 12 týdnů. Subjekty léčené přípravkem CHAMPIX měly významně vyšší míru nepřetržité abstinence v porovnání s placebem; nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

#### **Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Pravděpodobnost (95% IS), hodnota p
CA* 15.–24. týden	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53) p < 0,0001
CA* 21.–52. týden	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50) p < 0,0001

\*CA: míra nepřetržité abstinence

Bezpečnostní profil přípravku CHAMPIX v této studii byl ve shodě se studiemi před uvedením přípravku na trh.

#### *Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním*

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do

skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40 týdenní sledování po ukončení léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3 % a u placebo 14,3 % a míra nepřetržitě abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placebo.

Úmrtí a závažné kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány komisí. Následující příhody se objevily s četností  $\geq 1\%$  v obou léčebných skupinách během léčby (nebo v průběhu 30 dnů po ukončení léčby): nefatální infarkt myokardu (1,1 % u přípravku CHAMPIX vs. 0,3 % u placebo) a hospitalizace kvůli angině pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Během období bez léčby až do 52. týdne příhody zahrnovaly potřebu koronární revaskularizace (2 % vs. 0,6 %), hospitalizaci kvůli angině pectoris (1,7% vs. 1,1%) a nově diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) nebo příjem k výkonu ICHDK (1,4 % vs. 0,6 %). Někteří z pacientů, kteří vyžadovali koronární revaskularizaci, podstoupili výkon jako součást léčby nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace kvůli angině pectoris. Kardiovaskulární smrt se během 52týdenní studie vyskytla u 0,3 % pacientů léčených přípravkem CHAMPIX a 0,6 % pacientů užívajících placebo.

K systematickému vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti přípravku CHAMPIX byla provedena meta-analýza 15 klinických studií v délce trvání léčby  $\geq 12$  týdnů, která zahrnovala 7002 pacienty (4190 užívajících přípravek CHAMPIX a 2812 užívajících placebo). Studie s pacienty se stabilním kardiovaskulárním onemocněním popsaná výše byla rovněž v meta-analýze zahrnuta.

Klíčová analýza kardiovaskulární bezpečnosti zahrnovala výskyt a časové rozvržení souhrnného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Tyto příhody zahrnuté v cílovém parametru byly uznané nezávislou komisí. Souhrnem: ve studiích zahrnutých do meta-analýzy se během léčby vyskytl malý počet závažných kardiovaskulárních příhod – MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Dále se vyskytl malý počet MACE do 30 dnů od ukončení léčby (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozice přípravku CHAMPIX měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95% interval spolehlivosti 0,76 – 10,55,  $p=0,12$ ) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82,  $p=0,15$ ) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků. Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Dle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající přípravek CHAMPIX podobné četnosti úmrtí ze všech příčin (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

#### *Studie k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní*

Kardiovaskulární bezpečnost přípravku CHAMPIX byla hodnocena ve studii se subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní (mateřská studie; viz bod 5.1 – *Neuropsychiatrická bezpečnost*) a v jejím neléčebném prodloužení, tj. studii k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, do které bylo zařazeno 4595 ze 6293 subjektů, které dokončily mateřskou studii (N=8058), a v rámci které byly tyto subjekty sledovány až do 52. týdne. Mezi všemi subjekty léčenými v mateřské studii mělo 1749 (21,7 %) střední kardiovaskulární riziko a 644 (8,0 %) mělo vysoké kardiovaskulární riziko definované podle Framinghamova skóre.

Primárním cílovým kardiovaskulárním parametrem byla doba do závažné kardiovaskulární příhody (MACE) definované jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda během léčby. Úmrtí a kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány nezávislou komisí.

V následující tabulce je uvedena incidence MACE a poměry rizik v porovnání s placebem pro všechny léčebné skupiny během léčby a kumulativní výsledky pro léčbu plus 30 dní poté a pro celou dobu studie (až do konce).

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Během léčby</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Během léčby plus 30 dní</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b><i>Až do konce studie</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Užívání přípravku CHAMPIX, bupropionu a NRT nebylo asociováno se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod u kuřáků léčených po dobu až 12 týdnů a sledovaných po dobu až 1 roku v porovnání s placebem. Vzhledem k relativně nízkému celkovému počtu příhod však nelze souvislost zcela vyloučit.

#### *Subjekty s mírnou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)*

Účinnost a bezpečnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně) při odvykání kouření u subjektů s mírnou až středně těžkou CHOPN byla prokázána v randomizované dvojité slepé studii kontrolované placebem. Ve studii trvající 52 týdnů byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) v 9.-12. týdnu, potvrzená vyšetřením CO, a hlavním sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu. Bezpečnostní profil vareniklinu byl srovnatelný s profilem pozorovaným v jiných studiích s běžnou populací, včetně pulmonární bezpečnosti. Výsledky 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	<b>4týdenní CQR</b>	<b>CA (9.-52. týden)</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (poměr pravděpodobností) (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze*

Účinnost vareniklinu byla potvrzena v randomizované, placebem kontrolované studii s 525 pacienty, s anamnézou deprese v posledních 2 letech nebo stabilně užívajících antidepresiva. Míra ukončení kouření u této populace byla obdobná jako u běžné populace. Míra nepřetržité abstinence v 9.-12. týdnu byla 35,9 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 15,6 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a v 9.-52. týdnu byla 20,3 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 10,4 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (27,0 % vs. 10,4 % při užívání placeba), bolest hlavy (16,8 % vs. 11,2 %), abnormální sny (11,3 % vs. 8,2 %),



nespavost (10,9 % vs. 4,8 %) a podrážděnost (10,9 % vs. 8,2 %). Psychiatrické stupnice neukázaly během studie žádné rozdíly mezi skupinami léčenými vareniklinem a placebem, ani žádné celkové zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických symptomů, v žádné skupině léčby.

#### *Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou*

Bezpečnost a snášenlivost vareniklinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené studii u 128 kuřáků se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří dále užívali antipsychotika. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající vareniklin (1 mg 2x denně) nebo placebo po dobu 12 týdnů s následnou 12týdenní fází bez léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (23,8 % vs. 14 % při užívání placeba), bolest hlavy (10,7 % vs. 18,6 % při užívání placeba), a zvracení (10,7 % vs. 9,3 % při užívání placeba). Mezi neuropsychiatrickými nežádoucími účinky byla nespavost jediným účinkem hlášeným v obou skupinách u  $\geq 5$  % subjektů s četností vyšší ve skupině léčené vareniklinem než u skupiny užívající placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Souhrnně nedošlo v obou léčebných skupinách ke zhoršení schizofrenie, podle psychiatrických měřítek, a nedošlo k celkové změně extrapyramidových příznaků. Ve skupině léčené vareniklinem, ve srovnání s placebem, byly u většího počtu subjektů před zařazením do studie (v anamnéze) a po ukončení aktivní léčebné periody hlášeny sebevražedné myšlenky nebo chování (v 33. až 85. dni po podání poslední léčebné dávky). Během aktivní léčebné periody byla incidence nežádoucích účinků souvisejících se sebevraždou obdobná u skupin léčených vareniklinem i placebem (11 % vs. 9,3 %). Podíl subjektů s nežádoucími účinky souvisejícími se sebevraždou byl během aktivní léčebné periody, v porovnání s fází po léčbě ve skupině léčené vareniklinem, nezměněn, ve skupině užívající placebo byl ve fázi po léčbě nižší. Přestože žádné sebevraždy nebyly dokonány, ve skupině léčené vareniklinem byl zaznamenán pokus o sebevraždu u subjektu, který již dříve několik podobných pokusů o sebevraždu prodělal. Tyto pouze omezené údaje z jediné studie s odvykáním kouření nejsou dostatečné pro definitivní rozhodnutí o bezpečnosti u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou.

*Neuropsychiatrická studie bezpečnosti u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní*  
Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem a aktivní léčbou, která zahrnovala subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N = 4074) a subjekty bez psychiatrické poruchy v anamnéze (nep psychiatrická kohorta, N = 3984). Subjekty ve věku 18-75 let, které kouří 10 nebo více cigaret denně, byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě vareniklinem 1 mg dvakrát denně, bupropionem SR 150 mg dvakrát denně, nikotinovou substituční terapií (NRT) 21 mg/den ve formě náplasti se snižující se dávkou nebo placebem po léčebné období 12 týdnů; subjekty byly poté sledovány dalších 12 týdnů po léčbě.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl soubor následujících nežádoucích neuropsychiatrických příhod (NPS): závažné příhody úzkosti, deprese, abnormálního pocitu či hostility a/nebo středně závažné či závažné příhody agitovanosti, agrese, bludů, halucinací, vražedných myšlenek, mánie, paniky, paranoie, psychózy, sebevražedných myšlenek, sebevražedného chování nebo dokonané sebevraždy.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u **nep psychiatrické kohorty**.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrických nežádoucích příhod (AE NPS) závažné intenzity:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	990	989	1006	999
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežádoucí příhoda, NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Četnosti výskytu příhod souhrnného cílového parametru byly nízké ve všech léčebných skupinách a byly podobné nebo nižší u každé z aktivních léčebných metod v porovnání s placebem. Použití vareniklinu, bupropionu a NRT v nepsychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS souhrnného primárního cílového parametru v porovnání s placebem (95% CI byly nižší než nebo se rovnaly 0).

Procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) byl podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
<b>Během léčby</b>				
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	988	983	996	995
Sebevražedné chování	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sebevražedné myšlenky	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Během následného sledování</b>				
Hodnocený počet	807	816	800	805
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	0
Sebevražedné myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v nepsychiatrické kohortě.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a RD (95% CI) v porovnání s placebem u **psychiatrické kohorty**. Rovněž jsou uvedeny jednotlivé součásti cílového parametru.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
<b>Počet léčených pacientů</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95% CI) vs. placebo</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Součástí souhrnného primárního cílového parametru AE NPS, n (%):</b>				
Úzkost <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Deprese <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Pocit abnormality <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Hostilita <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitovanost <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agrese <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Bludy <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinace <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Vražedné myšlenky <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mánie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychóza <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sebevražedné chování <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Dokonaná sebevražda <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = nežádoucí příhoda; <sup>a</sup>stupeň = závažná intenzita AE; <sup>b</sup>stupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

U pacientů v psychiatrické kohortě v každé léčebné skupině bylo hlášeno více příhod v porovnání s nepsychiatrickou kohortou a incidence příhod v souhrnném cílovém parametru v porovnání s placebem byla vyšší pro každou aktivní léčbu. Avšak použití vareniklinu, bupropionu a NRT v psychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (95% CI zahrnovala 0).

V psychiatrické kohortě byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného chování Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	<b>Psychiatrická kohorta</b> N = 4074			
	<b>Vareniklin</b> N = 1026 n (%)	<b>Bupropion</b> N = 1017 n (%)	<b>NRT</b> N = 1016 n (%)	<b>Placebo</b> N = 1015 n (%)
<b>Během léčby</b>				
Hodnocený počet	1017	1012	1006	1006
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sebevražedné myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Během následného sledování</b>				
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	833	836	824	791
Sebevražedné chování	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sebevražedné myšlenky	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V psychiatrické kohortě nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů léčených vareniklinem v této studii byly podobné jako příhody, které byly pozorovány ve studiích před uvedením přípravku na trh.

V obou kohortách subjekty léčené vareniklinem prokázaly statistickou superioritu abstinence potvrzené vyšetřením CO během týdnů 9 až 12 a 9 až 24 v porovnání se subjekty léčenými bupropionem, nikotinovou náplastí a placebem (viz následující tabulka).

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

	<b>Nepsychiatrická kohorta</b>	<b>Psychiatrická kohorta</b>
<b>CA 9–12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p</b>		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), p < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), p < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), p < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9–24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
<b>Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p</b>		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008

CA = míra nepřetržité abstinence; CI = interval spolehlivosti; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

#### Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

Analýza údajů z klinických studií neprokázala zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických příhod ve spojitosti s vareniklinem ve srovnání s placebem. Kromě toho nezávislé observační studie nespovídají o zvýšeném riziku závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na nikotinové substituční terapii (NRT) nebo bupropionu.

#### Přerušeni léčby

Četnost přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4 % u vareniklinu oproti 9,7 % u placeba. Četnosti přerušeni léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byly v této skupině následující: nauzea (2,7 % oproti 0,6 % u placeba), bolest hlavy (0,6 % oproti 1,0 % u placeba), nespavost (1,3 % oproti 1,2 % u placeba) a neobvyklé sny (0,2 % oproti 0,2 % u placeba).

#### Analýza klinických studií

Byla provedena metaanalýza 5 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií zahrnujících celkem 1 907 pacientů (1 130 vareniklin, 777 placebo), jejímž cílem bylo vyhodnotit sebevražedné myšlenky a chování dle škály C-SSRS (Kolumbijská škála k hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí). Tato metaanalýza zahrnovala jednu studii (N = 127) u pacientů s anamnézou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a jinou studii (N = 525) u pacientů s anamnézou deprese. Výsledky neprokázaly žádný nárůst incidence sebevražedných myšlenek a/nebo chování u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, jak dokládá tabulka níže. Z 55 pacientů, kteří uváděli sebevražedné myšlenky nebo chování, patřilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) do dvou studií zařazujících pacienty s anamnézou schizofrenie / schizoafektivní poruchy nebo deprese. V dalších třech studiích uváděl tyto příhody pouze malý počet pacientů (4 vareniklin, 3 placebo).

#### Počet pacientů a poměr rizik sebevražedných myšlenek a/nebo chování dle C-SSRS z metaanalýzy 5 klinických studií srovnávajících vareniklin s placebem

	Vareniklin (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Počet patientských let expozice	325	217
Poměr rizik # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Z této skupiny uváděl jeden pacient v každém léčebném rameni sebevražedné chování

\*\* Pacienti s příhodami až 30 dnů po léčbě; % nejsou vážena dle studie

# RR incidencí na 100 patientských let

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsaných výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich trpěli psychiatrickými onemocněními. Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95 % CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji ( $\geq 1$  %) hlášené

kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

### Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem $\geq 1$ % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:

	Vareniklin (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a příznaky	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivní poruchy a změny nálady	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a změny nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

#### Observační studie

Čtyři observační studie, každá zahrnovala 10 000 až 30 000 pacientů užívajících vareniklin v adjustovaných analýzách, srovnávaly riziko rozvoje závažných neuropsychiatrických příhod, včetně neuropsychiatrických hospitalizací a fatálního a nefatálního sebepoškození, u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT nebo bupropionu. Všechny studie byly retrospektivního kohortového charakteru a zahrnovaly pacienty s psychiatrickou anamnézou nebo bez ní. Všechny studie používaly statistické metody kontrolující zavádějící faktory, včetně preferenční preskripce vareniklinu u zdravějších pacientů. Nelze však vyloučit reziduální zavádějící faktory.

Dvě ze studií nenalezly žádný rozdíl v riziku neuropsychiatrických hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a nikotinové náplasti (poměr rizik [HR] 1,14; 95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,56–2,34 v první studii a 0,76; 95 % CI: 0,40–1,46 v druhé studii). Síla detekce rozdílů v těchto dvou studiích byla omezená. Třetí studie neuváděla žádný rozdíl v riziku rozvoje psychiatrických nežádoucích příhod diagnostikovaných během návštěv na akutním centrálním příjmovém oddělení nebo hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a uživateli bupropionu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55–1,30). Na základě hlášení po uvedení na trh může být bupropion spojen s neuropsychiatrickými nežádoucími příhodami.

Čtvrtá studie neprokázala vyšší riziko fatálního a nefatálního sebepoškození (HR 0,88; 95 % CI: 0,52–1,49) u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT. Výskyt detekovaných sebevražd byl během tří měsíců od zahájení jakékoli medikamentózní léčby vzácný (dva případy u 31 260 uživatelů vareniklinu a šest případů u 81 545 uživatelů NRT).

#### Kohortová studie v těhotenství

Populační kohortová studie srovnávala děti vystavené přípravku CHAMPIX *in utero* (N = 335) s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, (N = 78 412) a dětmi narozenými matkám nekuřačkám (N = 806 438). V této studii byl mezi dětmi vystavenými přípravku CHAMPIX *in utero* v porovnání s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, nižší výskyt vrozených malformací (3,6 % vs. 4,3 %), porodu mrtvého plodu (0,3 % vs. 0,5 %), předčasného porodu (7,5 % vs. 7,9 %), hypotrofie (12,5 % vs. 17,1 %) a předčasného odtoku plodové vody (3,6 % vs. 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace vareniklinu je dosaženo obvykle během 3–4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniklinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.

## Distribuce

Vareniklin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (% CV=50). Vazba vareniklinu na plazmatické bílkoviny je nízká ( $\leq 20\%$ ) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniklin prochází placentou a je vylučován do mléka.

## Biotransformace

Pouze malá část vareniklinu je metabolizována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. Méně významné metabolity v moči zahrnují N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniklin. V oběhu je 91 % vareniklinu v nezměněné podobě. Méně významné metabolity v oběhu zahrnují vareniklin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniklin.

*In vitro* studie prokázaly, že vareniklin neinhibuje enzymy cytochromu P450 ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Mezi testované enzymy P450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Taktéž indukční vliv vareniklinu na aktivitu enzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P450 nebyl v *in vitro* studiích na lidských hepatocytech prokázán. Proto vareniklin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

## Eliminace

Eliminační poločas vareniklinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniklinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2 (viz bod 4.5).

## Linearita/nelinearita

Vareniklin vykazuje po jedné (0,1-3 mg) nebo opakovaných (1-3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

## Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniklinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či souběžné užívání léčivých přípravků, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách.

### *Porucha funkce jater*

Vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu by neměla být farmakokinetika vareniklinu u pacientů s poškozením jater ovlivněna (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce ledvin*

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu  $>50$  ml/min. a  $\leq 80$  ml/min.). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min., a  $\leq 50$  ml/min.) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $>80$  ml/min.). U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $<30$  ml/min.) stoupla expozice vareniklinu 2,1krát. U osob v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage-renal disease, ESRD) byl vareniklin účinně odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.2).

### *Starší pacienti*

Farmakokinetika vareniklinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65-75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých subjektů (viz bod 4.2). Informace o dávkování u starších pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2.

### *Pediatriká populace*

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce

v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností >55 kg měřená pomocí AUC<sub>(0-24)</sub>, byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností ≤ 55 kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Účinnost a bezpečnost u pediatrické populace mladší 18 let nebyla prokázána a nelze tedy stanovit doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U samců potkanů, kterým byl podáván vareniklin po dobu 2 let se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniklinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky (viz bod 4.6). Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniklin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniklinu je malá.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablet

0,5 mg a 1 mg tablety  
Mikrokrytalická celulóza  
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

0,5 mg tableta  
Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Triacetin

1 mg tableta  
Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
Makrogol 400  
Triacetin

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

Blistry: 3 roky



#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

##### Balení pro zahájení léčby

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v krabičce.

PCTFE / PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr s 28 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr s 28 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Balení pro zahájení léčby:

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. září 2006

Datum posledního prodloužení: 29. června 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
  - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Balení pro udržovací léčbu

Zatavený papírový obal obsahující buď 2 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 0,5 mg, nebo 2 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 28 x 0,5 mg – vnitřní a vnější obal

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro udržovací léčbu  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet

## 5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.  
*Číslo 1-14*  
*Číslo 1-28*  
*Symbol slunce*  
*Symbol měsíce*

Neužívejte, pokud je obal porušen.

Udržujte balení neporušené.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem



**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 0,5 mg a 28 x 0,5 mg zatavený papírový obal

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Balení pro udržovací léčbu

Zatavený papírový obal obsahující buď 2 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg, nebo 2 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 28 x 1 mg – vnitřní a vnější obal

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 1 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro udržovací léčbu  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet

## 5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
*Číslo 1-14*  
*Číslo 1-28*  
*Symbol slunce*  
*Symbol měsíce*

Neužívejte, pokud je obal porušen.

Udržujte balení neporušené.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg a 28 x 1 mg zatavený papírový obal

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Balení pro udržovací léčbu

Papírová skládačka obsahující 2 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg nebo 4 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg nebo 8 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg nebo 10 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 1 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
112 potahovaných tablet  
140 potahovaných tablet

## 5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Neužívejte, pokud je obal porušen.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem



**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

*Symbol slunce*  
*Symbol měsíce*

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Balení pro zahájení 2týdenní léčby

Zatavený papírový obal. obsahující 1 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 11 x 0,5 mg a 1 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg – údaje uváděné na vnitřním a vnějším obalu

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg CHAMPIX 1 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg nebo 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAHUJE BALENÍ

Balení pro zahájení léčby obsahuje  
Potahované tablety  
11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg

## 5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Zahájení 1. den

Den, kdy přestanete kouřit, by se měl obvykle nacházet mezi 8. a 14. dnem.

Pro postupné zanechání kouření si přečtěte pokyny pro dávkování v příbalové informaci.

1. týden

2. týden

*Číslo 1-14*

*Symbol slunce*

*Symbol měsíce*

Neužívejte, pokud je obal porušen.

Udržujte balení neporušené. *Neobsahuje tabletu*

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 11 x 0,5 mg, zatavený papírový obal

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg, zatavený papírový obal

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Balení pro zahájení léčby

Papírová skládačka obsahující 1 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 11 x 0,5 mg a 1 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg CHAMPIX 1 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg nebo 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

## 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety  
11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg

## 5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Neužívejte, pokud je obal porušen.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 11 x 0,5 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

*Symbol slunce*  
*Symbol měsíce*

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 14 x 1 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

*Symbol slunce*  
*Symbol měsíce*

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Balení pro zahájení 4týdenní léčby

Zatavený papírový obal obsahující 1 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg a 1 balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 28 x 1 mg – údaje uváděné na vnitřním a vnějším obalu

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Potahované tablety  
vareniclinum

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg nebo 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro zahájení 4-týdenní léčby obsahuje:  
11 x 0,5 mg potahované tablety  
a  
42 x 1 mg potahované tablety

## 5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Zahájení 1. den

Den, kdy přestanete kouřit, by se měl obvykle nacházet mezi 8. a 14. dnem.

Pro postupné zanechání kouření si přečtěte pokyny pro dávkování v příbalové informaci.

1. týden

2. – 4. týden

*Číslo 1-28*

*Symbol slunce*

*Symbol měsíce*

Neužívejte, pokud je obal porušen.

Udržujte balení neporušené. *Neobsahuje tabletu*

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg, zatavený papírový obal

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Balení s blistry obsahujícími potahované tablety vareniklinu 28 x 1 mg, zatavený papírový obal

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
vareniclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP: MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****HDPE lahvička obsahující potahované tablety vareniklinu 56 x 0,5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 0,5 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/360/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX 0.5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek na HDPE lahvičce obsahující potahované tablety vareniklinu 56 x 0,5 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 0,5 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/360/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**HDPE lahvička obsahující obsahující potahované tablety vareniklinu 56 x 1 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/360/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek na HDPE lahvičce obsahující obsahující potahované tablety vareniklinu 56 x 1 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CHAMPIX 1 mg  
potahované tablety  
vareniclinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd (Logo držitele rozhodnutí o registraci)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/360/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety CHAMPIX 1 mg potahované tablety vareniclinum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek CHAMPIX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CHAMPIX užívat
3. Jak se přípravek CHAMPIX užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CHAMPIX uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek CHAMPIX a k čemu se používá**

Přípravek CHAMPIX obsahuje léčivou látku vareniklin. Přípravek CHAMPIX je lék, který se používá u dospělých jako pomoc pro zanechání kouření.

Přípravek CHAMPIX může zmírnit touhu po kouření a příznaky z vysazení, související s odvykáním kouření.

Přípravek CHAMPIX může také snížit potěšení z kouření, pokud během léčby kouříte.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CHAMPIX užívat**

##### **Neužívejte přípravek CHAMPIX**

- jestliže jste alergický(á) na vareniklin nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku CHAMPIX se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

U pacientů užívajících přípravek CHAMPIX byly hlášeny případy deprese, sebevražedných myšlenek a chování a pokusů o sebevraždu. Pokud se u Vás během užívání přípravku CHAMPIX objeví neklid, depresivní nálada, změny v chování, které Vás, Vaši rodinu znepokojují nebo pokud se u Vás objeví myšlenky na sebevraždu nebo sebevražedné chování, přestaňte přípravek CHAMPIX užívat, vyhledejte ihned svého lékaře a požádejte o vyhodnocení léčby.

### *Účinky zanechání kouření*

Následky změn ve Vašem těle, vyvolaných zanecháním kouření, ať už při léčbě přípravkem CHAMPIX, nebo bez ní, mohou ovlivnit působení jiných léků. Proto může být v některých případech nutná změna dávkování. Viz níže odstavec „Další léčivé přípravky a přípravek CHAMPIX“.

U některých pacientů se při odvykání kouření, s léčbou nebo bez léčby, zvýšilo riziko změn v myšlení či chování, pocitů deprese nebo úzkosti a může být spojeno se zhoršením psychiatrické poruchy. Pokud jste v minulosti měl(a) psychiatrickou poruchu, konzultujte tuto skutečnost se svým lékařem.

### *Srdeční příznaky*

Především u pacientů, kteří již prodělali srdečně-cévní onemocnění, byly hlášeny nové potíže se srdcem nebo cévami, nebo jejich zhoršení. Informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem CHAMPIX zaznamenáte nějakou změnu v příznacích. Pokud zaznamenáte příznaky srdečního infarktu nebo cévní mozkové mrtvice, vyhledejte neodkladně lékařskou pomoc.

### *Epileptické záchvaty*

Před zahájením léčby přípravkem CHAMPIX informujte svého lékaře, pokud trpíte epilepsií nebo jste v minulosti měl(a) záchvaty. Někteří lidé hlásili epileptické záchvaty v průběhu užívání přípravku CHAMPIX.

### *Reakce přecitlivělosti*

Přestaňte užívat přípravek CHAMPIX a neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte jakékoli z následujících známek a příznaků, které mohou poukazovat na závažnou alergickou reakci: otok obličeje, rtů, jazyka, dásní, hrdla nebo těla a/nebo obtížné dýchání, sípání.

### *Kožní reakce*

Při užívání přípravku CHAMPIX byly hlášeny potenciálně život ohrožující kožní vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme). Jestliže se u Vás rozvine vyrážka, začne se Vám olupovat kůže nebo se na kůži objeví puchýřky, přestaňte užívat přípravek CHAMPIX a vyhledejte lékařskou pomoc.

### **Děti a dospívající**

Užívání přípravku CHAMPIX se u dětí a dospívajících mladších 18 let nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost nebyla u této věkové skupiny stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek CHAMPIX**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

V důsledku zanechání kouření, s přípravkem CHAMPIX či bez něj, může být v některých případech nutné upravit dávkování jiných léků. Například se jedná o theofylin (lék na potíže s dýcháním), warfarin (lék na snížení srážlivosti krve) a inzulín (lék k léčbě cukrovky). V případě pochybností se poraďte s lékařem nebo lékárníkem.

Trpíte-li závažným onemocněním ledvin, neužívejte cimetidin (lék k léčbě žaludečních obtíží) současně s přípravkem CHAMPIX, protože může způsobit zvýšení hladiny přípravku CHAMPIX v krvi.

### *Použití přípravku CHAMPIX současně s dalšími léky pro zanechání kouření*

Před použitím přípravku CHAMPIX v kombinaci s jinými léky pro odvykání kouření se poraďte se svým lékařem.

### **Přípravek CHAMPIX s jídlem a s pitím**

Byly hlášeny některé případy zvýšených intoxikačních účinků alkoholu u pacientů užívajících přípravek CHAMPIX. Není však známo, zda přípravek CHAMPIX skutečně zvyšuje intoxikaci alkoholem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Podávání přípravku CHAMPIX v těhotenství se nedoporučuje. Pokud plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři.

Přestože to nebylo zkoumáno, přípravek CHAMPIX se může vylučovat do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete přípravek CHAMPIX užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek CHAMPIX může vyvolat závrať a ospalost. Neřídte, neovládejte složitá zařízení nebo se nevěnujte jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověříte, že tento přípravek neovlivňuje Vaši schopnost tyto činnosti provádět.

### **3. Jak se přípravek CHAMPIX užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Je pravděpodobnější, že přestanete kouřit, pokud máte k zanechání kouření motivaci. Váš lékař a lékárník Vám může poradit, podpořit Vás a podat Vám další informace potřebné k tomu, abyste vydržel(a) nekouřit.

Než zahájíte svou léčbu přípravkem CHAMPIX, určete si datum v průběhu druhého týdne léčby (mezi 8. a 14. dnem), kdy přestanete kouřit. Pokud nechcete, nebo nejste schopen/schopna si toto datum určit, můžete si ho dle vlastního uvážení stanovit kdykoliv v průběhu 5 týdnů od zahájení léčby. Toto datum si zapište na určené místo uvnitř balení jako připomínku.

Přípravek CHAMPIX je k dispozici ve formě bílých (0,5 mg) a světle modrých (1 mg) tablet. Léčba se zahajuje bílou tabletou a poté se obvykle přejde na světle modré tablety. Níže naleznete tabulku s obvyklým doporučením pro dávkování od 1. dne léčby.

<b>1. týden</b>	<b>Dávka</b>
1.-3. den	Od 1. do 3. dne užívejte jednu bílou potahovanou tabletu přípravku CHAMPIX 0,5 mg 1x denně.
4.-7. den	Od 4. do 7. dne užívejte jednu bílou potahovanou tabletu přípravku CHAMPIX 0,5 mg 2x denně, jednou ráno a jednou večer, přibližně ve stejnou dobu každý den.
<b>2. týden</b>	
8.-14. den	Od 8. do 14. dne užívejte jednu světle modrou potahovanou tabletu přípravku CHAMPIX 1 mg 2x denně, jednou ráno a jednou večer, přibližně ve stejnou dobu každý den.
<b>3.-12. týden</b>	
15. den – konec léčby	Od 15. dne do konce léčby užívejte jednu světle modrou potahovanou tabletu přípravku CHAMPIX 1 mg 2x denně, jednou ráno a jednou večer, přibližně ve stejnou dobu každý den.

Pokud jste po 12 týdnech léčby přestal(a) kouřit, může Vám Váš lékař doporučit dodatečnou léčbu přípravkem CHAMPIX 1 mg potahované tablety 2x denně po dobu dalších 12 týdnů, která Vám pomůže, abyste se nevrátil(a) ke kouření.

Pokud nejste schopen/schopna nebo ochoten/ochotna přestat kouřit okamžitě, omezujte kouření postupně během prvních 12 týdnů léčby a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté

pokračujte v užívání přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety 2x denně po dobu dalších 12 týdnů, což činí celkem 24 týdnů léčby.

Pokud zaznamenáte nežádoucí účinky, které nejste schopni/schopna snášet, může Vám Váš lékař dočasně nebo na celou dobu léčby snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

Máte-li poruchu funkce ledvin, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete užívat přípravek CHAMPIX. Je možné, že budete muset užívat nižší dávku.

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání.

Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku CHAMPIX, než jste měl(a)**

Jestliže jste omylem užil(a) více přípravku CHAMPIX, než Vám předepsal lékař, vyhledejte ihned lékařskou pomoc nebo nejbližší nemocniční zařízení. Krabičku s tabletami si vezměte s sebou.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CHAMPIX**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Je důležité, abyste užíval(a) přípravek CHAMPIX pravidelně každý den ve stejnou denní dobu. Jestliže zapomenete užít dávku, užijte ji co nejdříve, jakmile si vzpomenete. Jestliže je to 3–4 hodiny před další dávkou, neužívejte vynechanou tabletu.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CHAMPIX**

V klinických hodnoceních se ukázalo, že pravděpodobnost, že přestanete kouřit, je vyšší, pokud užijete všechny dávky svého léku v určeném čase a po celou doporučovanou dobu léčby, jak je popsáno výše. Proto, pokud Vám lékař nedoporučí léčbu přerušit, je důležité pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX podle instrukcí ve výše uvedené tabulce.

V léčbě odvykání kouření může být riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. Když přestanete užívat přípravek CHAMPIX, můžete přechodně pociťovat zvýšenou podrážděnost, nutkání kouřit, depresi a/nebo poruchy spánku. Váš lékař se může rozhodnout, že Vám na konci léčby bude dávku přípravku CHAMPIX snižovat postupně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zanechání kouření s léčbou i bez léčby může vyvolat různé příznaky. Ty mohou zahrnovat změny nálady (např. pocit deprese, podrážděnosti, frustrace nebo úzkosti), nespavost, obtížné soustředění, zpomalení srdeční činnosti a zvýšenou chuť k jídlu nebo přírůstek hmotnosti.

Měl(a) byste si být vědom(a) možného vývoje závažných neuropsychiatrických příznaků, jako jsou agitovanost, depresivní nálada nebo změny chování během pokusu o zanechání kouření s přípravkem CHAMPIX nebo bez něj a měl(a) byste kontaktovat svého lékaře či lékárníka, pokud se u Vás takové příznaky objeví.

Závažné nežádoucí účinky, ať již méně časté, nebo vzácné, byly zaznamenány u osob, které se pokoušely přestat kouřit pomocí přípravku CHAMPIX: epileptický záchvat, mrtvice, srdeční infarkt, sebevražedné myšlenky, ztráta kontaktu s realitou a neschopnost jasně myslet či uvažování (psychóza), změny v myšlení či chování (např. agrese a abnormální chování). Byly též hlášeny případy závažných kožních reakcí včetně erythema multiforme (typ vyrážky) a Stevens-Johnsonova

syndromu (závažné onemocnění s tvorbou puchýřů na kůži, v ústech, v okolí očí či genitálií) a závažných alergických účinků včetně angioedému (otok obličeje, úst nebo hrdla).

- Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10:
  - Zánět nosu a krku, neobvyklé sny, potíže se spánkem, bolest hlavy
  - Pocit na zvracení
  
- Časté: mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10:
  - Infekce hrudníku, zánět dutin
  - Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
  - Ospalost, závratě, změny chuti
  - Dušnost, kašel
  - Pálení žáhy, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolesti břicha, bolest zubů, trávicí potíže, plynatost, sucho v ústech
  - Kožní vyrážka, svědění
  - Bolest kloubů, bolest svalů, bolest zad
  - Bolest hrudníku, únava
  
- Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100:
  - Plísňová infekce, virová infekce
  - Pocity paniky, potíže s přemýšlením, neklid, změny nálad, deprese, úzkost, halucinace, změny sexuální touhy
  - Epileptický záchvat, třes, malátnost, snížení citlivosti na dotyk
  - Zánět spojivek, bolest očí
  - Zvonění v uších
  - Angina pectoris, rychlá srdeční akce, bušení srdce, zrychlená srdeční činnost
  - Zvýšený krevní tlak, nával horka
  - Zánět nosu, dutin a krku, překrvení nosu, krku a hrudníku, chrapot, senná rýma, podráždění v krku, překrvení dutin, nadměrné množství hlenu z nosu způsobující kašel, výtok z nosu
  - Červená krev ve stolici, podráždění žaludku, změna pravidelnosti stolice, říhání, vředy v ústech, bolest dásní
  - Zarudnutí kůže, akné, zvýšené pocení, noční pocení
  - Svalové křeče, bolesti hrudní stěny
  - Abnormálně časté močení, močení v noci
  - Zvýšené menstruační krvácení
  - Tiseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, horečka, pocit slabosti nebo nemoci
  - Vysoká hladina cukru v krvi
  - Srdeční infarkt
  - Sebevražedné myšlenky
  - Změny v myšlení či chování (např. agrese)
  
- Vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 1000:
  - Nadměrná žízeň
  - Pocit nemoci nebo nespokojenosti, pomalé myšlení
  - Mrtvice
  - Zvýšení svalového napětí, obtížná řeč, problémy s koordinací, zhoršená chuť, změna spánkového režimu
  - Poruchy vidění, změny barvy očních bulbů, rozšíření zornic, přecitlivělost očí na světlo, krátkozrakost, slzení očí
  - Nepravidelný srdeční tep nebo poruchy srdečního rytmu
  - Bolest v krku, chrápání
  - Zvracení s příměsí krve, nepravidelná stolice, povleklý jazyk

- Ztuhlost kloubů, bolest žeber
- Glukóza v moči, zvýšené množství moči a častější močení
- Poševní výtok, změny sexuální funkce
- Pocit chladu, cysty
- Cukrovka
- Náměsíčnost
- Ztráta kontaktu s realitou a neschopnost jasného myšlení či uvažování (psychóza)
- Abnormální chování
- Závažné kožní reakce včetně erythema multiforme (typ vyrážky) a Stevens-Johnsonova syndromu (závažné onemocnění s tvorbou puchýřů na kůži, v ústech, v okolí očí či genitálií)
- Závažné alergické účinky včetně angioedému (otok obličeje, úst nebo hrdla)

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek CHAMPIX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na papírovém obalu nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Lahvička: Tento přípravek nevyžaduje žádná zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek CHAMPIX obsahuje

- Léčivou látkou je vareniclinum
- Jedna potahovaná tableta 0,5mg obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).
- Jedna potahovaná tableta 1mg obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).
- Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety – CHAMPIX 0,5 mg a 1 mg potahované tablety
--

Mikrokrytalická celulosa Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý Sodná sůl kroskarmelosy Koloidní bezvodý oxid křemičitý Magnesium-stearát
---

Potahová vrstva – CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety
Hypromelosa Oxid titaničitý (E171) Makrogol 400 Triacetin

Potahová vrstva – CHAMPIX 1 mg potahované tablety
Hypromelosa Oxid titaničitý (E171) Makrogol 400 Hlinitý lak indigokarmínu (E132) Triacetin

### **Jak přípravek CHAMPIX vypadá a co obsahuje toto balení**

- CHAMPIX 0,5 mg jsou bílé, potahované tablety ve tvaru tobolky s označením „Pfizer“ a „CHX 0,5“
- CHAMPIX 1 mg jsou světle modré, potahované tablety ve tvaru tobolky s označením „Pfizer“ a „CHX 1,0“

Přípravek CHAMPIX je dostupný v následujících baleních:

- Balení pro zahájení léčby obsahující 2 blistry; 1 průhledný blister s 11 tabletami přípravku CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety a 1 průhledný blister se 14 tabletami přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v papírovém obalu.
- Balení pro zahájení léčby obsahující 2 blistry; 1 průhledný blister s 11 tabletami přípravku CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety a 14 x 1 mg potahované tablety a 1 průhledný blister s 28 tabletami přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v papírovém obalu.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 2 průhledné blistry po 14 tabletách přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v papírovém obalu.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 2 průhledné blistry po 28 tabletách přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v papírovém obalu.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 2 průhledné blistry po 14 tabletách přípravku CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety v papírovém obalu.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 2 průhledné blistry po 28 tabletách přípravku CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety v papírovém obalu.
- Balení pro zahájení léčby obsahující 2 blistry; 1 průhledný blister s 11 tabletami přípravku CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety a 1 průhledný blister se 14 tabletami přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v krabičce.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 2 průhledné blistry po 14 tabletách přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v krabičce.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 4 průhledné blistry po 14 tabletách přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v krabičce.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 8 průhledných blisterů po 14 tabletách přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v krabičce.
- Pokračovací (udržovací) balení obsahující 10 průhledných blisterů po 14 tabletách přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety v krabičce.
- Balení se zapečetěnou modrobílou HDPE lahvičkou s dětským bezpečnostním uzávěrem, v krabičce, obsahující 56 tablet přípravku CHAMPIX 1 mg potahované tablety.
- Balení se zapečetěnou modrobílou HDPE lahvičkou s dětským bezpečnostním uzávěrem, v krabičce, obsahující 56 tablet přípravku CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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

**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

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>