

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti, 4 mm x 8 mm

Valkoinen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 0.5'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. CHAMPIXin käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1).

CHAMPIX-hoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi annostuksella CHAMPIX 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIXin avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitjakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIXin käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIXin avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIXin haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakasta vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), CHAMPIX-suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus CHAMPIX-hoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten CHAMPIXia ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

CHAMPIXin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIXin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus

Tupakasta vieroitus CHAMPIXilla tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet

CHAMPIXin markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIXin avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta, psykoosia, mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrasta sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakasta vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatristista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyneitä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrasta sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 **Farmakodynamiikka – Neuropsykiatrisen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrasta sairaushistoriaa tai ei ollut**).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayritys, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkäreiden on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrista oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet

Tupakoinnin lopettamiseen joko lääkehoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

CHAMPIXin tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrista haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrasta sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykkinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia CHAMPIXilla hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. CHAMPIXia on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

CHAMPIX-hoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntyneitä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. CHAMPIXia määräävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIXia käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän- verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysoireet

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ienten), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärihoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIXilla ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIXin tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä CHAMPIX-annosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini

Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini

Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini

Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa

Bupropioni

Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito

Kun varenikliinia annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

CHAMPIXin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot varenikliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai CHAMPIX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja CHAMPIX-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

CHAMPIX-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

CHAMPIX voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehoitetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykyynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. CHAMPIX-tutkimusten tutkimusasetelmiä tai analyyseja ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän CHAMPIXilla kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuolivietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tunteeton	Lyhytaikainen tajuttomuus

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaitoisuus, kyynelnesteen lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Erittäin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudus	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liihakikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalinen kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsaat kuukautiset,
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairaudentunne
Harvinaiset	Palelu, kysta
Tutkimukset	
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* Esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliiniin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysistä yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi

Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliiniin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina - sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliiniin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin ja stimuloi reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliiniin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, johon varenikliinin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliiniin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreita ja mesolimbista dopamiinijärjestelmää.

Mesolimbainen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyyppiin ($K_i = 0,15$ nM) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\ 400$ nM) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin ($K_i > 1$ μ M, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIXin teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

CHAMPIXin teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIXia (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset

Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti CHAMPIXin (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidon seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. CHAMPIX oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut > 10 ppm.

Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		Tutkimus 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA vk 9–52	4W CQR	CA vk 9–52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio)	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs lumelääke	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
OR-luku (Odds ratio)	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropioni	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmissa tutkimuksissa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita CHAMPIX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna CHAMPIX vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttämistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk CHAMPIXia 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIXia (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen

kaksoissokkoviheessa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; CHAMPIXin paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 602	Lumelääke n = 604	Ero (95 % CI)	OR-luku, Odds ratio (95 % CI)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset CHAMPIXin käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.-5. viikolla

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.-5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidoton seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9-12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %). Viikoilla 9-24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.-2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus CHAMPIX-uusintahoitoa saaneille potilaille:

CHAMPIXia arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIXin avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan haittatapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg CHAMPIXia kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIXia aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

CHAMPIXilla hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 249	Lumelääke n = 245	OR-luku (95 %:n CI) p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p<0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain

CHAMPIXia arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIXia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli CHAMPIXilla hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	OR-luku (95 %:n CI), p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

CHAMPIXin turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIXia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIXia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkierroelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai 30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (CHAMPIX-ryhmässä 1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasisintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasisintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden

revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasisrintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIXin kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai CHAMPIXia, 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätetapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätetapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %]).

Meta-analyysi osoitti, että CHAMPIX-altistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76 – 10,55, $p=0,12$) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79 – 4,82, $p=0,15$) 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6,3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhde oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (CHAMPIX 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän-verisuonisairauksiin (CHAMPIX 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat CHAMPIX-hoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIXin kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 - *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määritelty kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitehyyssuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	CHAMPIX N=2016	Bupropioni N=2006	Nikotiini- korvaushoito N=2022	Lumelääke N=2014
<i>Hoidon aikana</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta-tapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheys</i> suhde (95 % CI) vs. lumelääke	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Hoidon aikana + 30 päivää</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta-tapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheys</i> suhde (95 % CI) vs. lumelääke	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Tutkimuksen lopussa</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta-tapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheys</i> suhde (95 % CI) vs. lumelääke	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

CHAMPIXin, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD)

CHAMPIXin (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidon seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien. Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	CA, vkot 9-52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio) (CHAMPIX vs. lumelääke)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla:

Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin yleisväestössä. Viikkoina 9-12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi

tupakoimattomina kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhde OR 3,35; 95 % CI 2,16 - 5,21) ja viikkoina 9 - 52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40 - 3,98).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia.

Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitajakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitajakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamisesta selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut:

Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psyykinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N=4074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N=3984). 18-75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääkemuoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitolaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitajakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio, aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoisen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna ei-psykiatrisessa kohortissa.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti			
	N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen haittatapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrisen kohortti			
	N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
	N=990 n (%)	N=989 n (%)	N=1006 n (%)	N=999 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna psykiatrisessa kohortissa. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1026	1017	1016	1015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys ^a	0	0	0	0
Agitaatio ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha ^b	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aAste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti			
	N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
	N=1026 n (%)	N=1017 n (%)	N=1016 n (%)	N=1015 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1017	1012	1006	1006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut.

Molemmissa kohorteissa varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimitauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9-12 ja 9-24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20 - 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 - 4,11), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80 - 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 - 2,39), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83 - 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 - 2,55), P<0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46 - 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 - 2,14), P<0,0001
Varenikliini vs. NRT	1,74 (1,43 - 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 - 1,99), P<0,0001

	Ei-psykiatrisen kohortti	Psykiatrisen kohortti
CA 9-24 n/N (%)		
Varenikliini	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33 - 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 - 3,29), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54 - 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 - 2,36), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51 - 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 - 2,20), P=0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20 - 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11 - 1,79), P=0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23 - 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 - 1,93), P=0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset

Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (2,7 % vs 0,6 % lumelääke), päänsärky (0,6 % vs 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaffektiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analyysissä, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertaillen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	Lumelääke (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde [#] (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.

** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttisarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.

Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi

18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriöitä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89-1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin ($\geq 1\%$) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriöitä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	Lumelääke (N = 3 449)
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjistä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrinen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatristen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56-2,34, ja toisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen.

Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen haittatapahtumien riskissä (riskitiheyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55-1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitiheyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52-1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkehoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin CHAMPIXille sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412), ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIXille sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden keston nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($\leq 20\%$) ja riippumaton potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio

Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä ($IC_{50} > 6\ 400\text{ ng/ml}$). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varenikliini ei metaboloitu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailla, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysillä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12-17 -vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5 - 2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$ -arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. Tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille potilaille ei ole osoitettu eikä suosituksia annostuksesta voida antaa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernoiman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Ei-kliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja

mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Tablettipurkit: 2 vuotta.
Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainoliuskat: Säilytä alle 30°C.
HDPE-tablettipurkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon ylläpitopakkaukset

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleeninen suljin ja alumiinifoliosta/polyetyleenista tehty sisäsinetti: 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti, 5 mm x 10 mm.

Vaaleansininen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 1.0'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. CHAMPIXin käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1).

CHAMPIX-hoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi annostuksella CHAMPIX 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIXin avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIXin käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIXin avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIXin haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakasta vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Läkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), CHAMPIX-suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus CHAMPIX-hoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten CHAMPIXia ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

CHAMPIXin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIXin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus

Tupakasta vieroitus CHAMPIXilla tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet

CHAMPIXin markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIXin avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta, psykoosia,

mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakasta vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatrista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntynyttä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 **Farmakodynamiikka – Neuropsykiatrisen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut**).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayritys, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkärien on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrisia oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet

Tupakoinnin lopettamiseen joko läikehoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

CHAMPIXin tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrisia haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykkinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia CHAMPIXilla hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin kouristuksia ollut. CHAMPIXia on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

CHAMPIX-hoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntynyttä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. CHAMPIXia määräävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIXia käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän- verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysoireet

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ienten), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärihoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIXilla ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIXin tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä CHAMPIX-annosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini

Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini

Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini

Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa

Bupropioni

Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito

Kun varenikliiniä annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

CHAMPIXin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot varenikliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai CHAMPIX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja CHAMPIX-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

CHAMPIX-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

CHAMPIX voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehoitetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykyynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. CHAMPIX-tutkimusten tutkimusasetelmia tai analyyssejä ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin, ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän CHAMPIXilla kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuoli-vietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tunteeton	Lyhytaikainen tajuttomuus

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaitoisuus, kyynelnesteen lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Erittäin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liikahikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalin kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaisuus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsas kuukautiset,
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairaudentunne
Harvinaiset	Palelu, kysta
Tutkimukset	
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* Esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliiniin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysistä yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet ; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi

Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina - sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin ja stimuloi reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, johon varenikliinin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreita ja mesolimbista dopamiinijärjestelmää. Mesolimbainen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyyppiin ($K_i = 0,15$ nM) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\ 400$ nM) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin ($K_i > 1$ μ M, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIXin teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

CHAMPIXin teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIXia (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset

Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti CHAMPIXin (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidon seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. CHAMPIX oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut > 10 ppm. Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		Tutkimus 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA vk 9–52	4W CQR	CA vk 9–52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio)	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs lumelääke	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
OR-luku (Odds ratio)	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropioni	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmissa tutkimuksissa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita CHAMPIX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna CHAMPIX vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttäytymistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk CHAMPIXia 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIXia (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen kaksoissokkovaiheessa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; CHAMPIXin paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 602	Lumelääke n = 604	Ero (95 % CI)	OR-luku, (95 % CI)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset CHAMPIXin käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.-5. viikolla

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.-5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidoton seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9-12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %). Viikoilla 9-24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.-2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus CHAMPIX-uusintahoitoa saaneille potilaille:

CHAMPIXia arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIXin avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan häiritsevän tapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg CHAMPIXia kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIXia aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

CHAMPIXilla hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 249	Lumelääke n = 245	OR-luku (95 %:n CI) p-arvo
Koko ajan tupakoimattomin a pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomin a pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p<0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain

CHAMPIXia arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIXia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli CHAMPIXilla hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	OR-luku (95 %:n CI), p-arvo
Koko ajan tupakoimattomin a pysyneet vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomin a pysyneet vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

CHAMPIXin turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIXia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIXia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkierroelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai

30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (CHAMPIX-ryhmässä 1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasisutrintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasisutrintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasisutrintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIXin kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai CHAMPIXia, 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätetapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätetapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %]).

Meta-analyysi osoitti, että CHAMPIX-altistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76 – 10,55, $p=0,12$) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79 – 4,82, $p=0,15$) 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6,3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhde oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (CHAMPIX 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän-verisuonisairauksiin (CHAMPIX 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat CHAMPIX-hoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIXin kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 - *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määriteltä kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitiheyssuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	CHAMPIX N=2016	Bupropioni N=2006	Nikotiini- korvaushoito N=2022	Lumelääke N=2014
<i>Hoidon aikana</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Hoidon aikana + 30 päivää</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Tutkimuksen lopussa</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

CHAMPIXin, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD)

CHAMPIXin (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidoton seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien.

Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	CA, vkot 9-52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio) (CHAMPIX vs. lumelääke)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla:

Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin yleisväestössä. Viikkoina 9-12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi tupakoimattomina kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhde OR 3,35; 95 % CI 2,16 - 5,21) ja viikkoina 9 - 52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40 - 3,98).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia.

Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitojakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitojakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamista selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut: Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psyykinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N=4074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N=3984). 18-75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin

1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääkemuoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitolaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitajakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio, aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoisen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna ei-psykiatrisessa kohortissa.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti			
	N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen haittatapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrisen kohortti N=3984			
	Varenikliini N=990 n (%)	Bupropioni N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Lumelääke N=999 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna psykiatrisessa kohortissa. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1026	1017	1016	1015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys ^a	0	0	0	0
Agitaatio ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha ^b	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aAste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini N=1026 n (%)	Bupropioni N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Lumelääke N=1015 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1017	1012	1006	1006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut.

Molemmissa kohorteissa varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimitauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9-12 ja 9-24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Hoitoverailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20 - 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 - 4,11), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80 - 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 - 2,39), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83 - 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 - 2,55), P<0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46 - 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 - 2,14), P<0,0001
Varenikliini vs. NRT	1,74 (1,43 - 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 - 1,99), P<0,0001

	Ei-psykiatrisen kohortti	Psykiatrisen kohortti
CA 9-24 n/N (%)		
Varenikliini	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33 - 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 - 3,29), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54 - 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 - 2,36), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51 - 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 - 2,20), P=0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20 - 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11 - 1,79), P=0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23 - 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 - 1,93), P=0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset

Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat: pahoinvointi (2,7 % vs. 0,6 % lumelääke), päänsärky (0,6 % vs. 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs. 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs. 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit:

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaffektiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analyysissä, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertaillen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	Lumelääke (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde [#] (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.

** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttisarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.

Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi

18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriöitä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89-1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin ($\geq 1\%$) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriöitä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	Lumelääke (N = 3 449)
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjistä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrinen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatristen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56-2,34, ja toisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen.

Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen haittatapahtumien riskissä (riskitiheyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55-1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitiheyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52-1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkehoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin CHAMPIXille sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412), ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIXille sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden keston nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($\leq 20\%$) ja riippumatonta potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio

Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä ($IC_{50} > 6\ 400\text{ ng/ml}$). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispopulasryhmillä

Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varenikliini ei metaboloitu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailla, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysillä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12-17 -vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5 - 2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$ -arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. Tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille potilaille ei ole osoitettu eikä suosituksia annostuksesta voida antaa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernooman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Ei-kliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja

mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Tablettipurkit: 2 vuotta.
Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainoliuskat: Säilytä alle 30°C.
HDPE-tablettipurkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon ylläpitopakkaukset

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 112 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 140 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 112 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 140 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleeninen suljin ja alumiinifoliosta/polyetyleenista tehty sisäsinetti: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliinia.

Yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti, 4 mm x 8 mm: Valkoinen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 0.5'.

1 mg kalvopäällysteinen tabletti, 5 mm x 10 mm: Vaaleansininen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 1.0'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. CHAMPIXin käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1).

CHAMPIX-hoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi annostuksella CHAMPIX 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIXin avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIXin käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIXin avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIXin haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakasta vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), CHAMPIX-suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus CHAMPIX-hoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten CHAMPIXia ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

CHAMPIXin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIXin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus

Tupakasta vieroitus CHAMPIXilla tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet

CHAMPIXin markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIXin avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta, psykoosia, mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakasta vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatrista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyneitä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 **Farmakodynamiikka – Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut**).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkärien on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrista oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet

Tupakoinnin lopettamiseen joko lääkeshoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

CHAMPIXin tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrista haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia CHAMPIXilla hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. CHAMPIXia on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

CHAMPIX-hoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntyneitä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. CHAMPIXia määräävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIXia käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän-verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysoireet

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ienten), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärinhoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIXilla ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIXin tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä CHAMPIX-annosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini

Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieneni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini

Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini

Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa

Bupropioni

Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito

Kun varenikliinia annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

CHAMPIXin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot varenikliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai CHAMPIX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja CHAMPIX-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

CHAMPIX-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

CHAMPIX voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehoitetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. CHAMPIX-tutkimusten tutkimusasetelmia tai analyyseja ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin, ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän CHAMPIXilla kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuoli Vietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tunteeton	Lyhytaikainen tajuttomuus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaitoisuus, kyynelnesteen lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Erittäin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liukahikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalin kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsas kuukautiset,
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairaudentunne
Harvinaiset	Palelu, kysta
Tutkimukset	
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* Esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliiniin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysistä yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi

Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina - sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin ja stimuloi reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, johon varenikliinin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreita ja mesolimbistä dopamiinijärjestelmää.

Mesolimbainen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyyppeihin ($K_i = 0,15 \text{ nM}$) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin ($\alpha 3\beta 4 K_i = 84 \text{ nM}$, $\alpha 7 K_i = 620 \text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta K_i = 3\,400 \text{ nM}$) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin ($K_i > 1 \mu\text{M}$, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350 \text{ nM}$).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIXin teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

CHAMPIXin teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIXia (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset

Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti CHAMPIXin (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidon seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. CHAMPIX oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut $> 10 \text{ ppm}$. Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		Tutkimus 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA vk 9–52	4W CQR	CA vk 9–52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio)	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs lumelääke	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
OR-luku (Odds ratio)	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropioni	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmassa tutkimuksessa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita CHAMPIX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna CHAMPIX vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttäytymistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk CHAMPIXia 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIXia (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen kaksoissokkivaiheessa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; CHAMPIXin paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 602	Lumelääke n = 604	Ero (95 % CI)	OR-luku, Odds ratio (95 % CI)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset CHAMPIXin käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.-5. viikolla

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.-5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidoton seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9-12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %). Viikoilla 9-24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.-2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus CHAMPIX-uusintahoitoa saaneille potilaille:

CHAMPIXia arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIXin avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan haittatapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg CHAMPIXia kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIXia aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

CHAMPIXilla hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 249	Lumelääke n = 245	OR-luku (95 %:n CI) p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p<0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain

CHAMPIXia arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIXia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli CHAMPIXilla hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIXilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	OR-luku (95 %:n CI), p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

CHAMPIXin turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIXia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIXia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkierroelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai 30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (CHAMPIX-ryhmässä 1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasisurintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasisurintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasisurintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkierroelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIXin kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai CHAMPIXia, 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %]).

Meta-analyysi osoitti, että CHAMPIX-altistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76 – 10,55, p=0,12) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79 – 4,82, p=0,15) 30 vuorokauden aikana

hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6.3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhde oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (CHAMPIX 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän- verisuonisairauksiin (CHAMPIX 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat CHAMPIX-hoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrinen sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIXin kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrinen sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 - *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määritelty kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitehyyssuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	CHAMPIX N=2016	Bupropioni N=2006	Nikotiini- korvaushoito N=2022	Lumelääke N=2014
<i>Hoidon aikana</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitehyyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Hoidon aikana + 30 päivää</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitehyyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Tutkimuksen lopussa</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitehyyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

CHAMPIXin, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD)

CHAMPIXin (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitojakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidoton seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien. Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	CA, vkot 9-52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio) (CHAMPIX vs. lumelääke)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla:

Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin yleisväestössä. Viikkoina 9-12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi tupakoimattomina kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhde OR 3,35; 95 % CI 2,16 - 5,21) ja viikkoina 9 - 52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40 - 3,98).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektivistä häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektivistä häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia.

Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitojakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitojakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamisesta selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaaffektiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrinen sairaushistoriaa tai ei ollut: Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psykykinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N=4074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrinen sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N=3984). 18-75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääke muoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitoaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitojakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio, aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoisen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna ei-psykiatrisessa kohortissa.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitoaastari, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen haittatapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrinen kohortti			
	N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
	N=990	N=989	N=1006	N=999
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna psykiatrisessa kohortissa. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1026	1017	1016	1015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys ^a	0	0	0	0
Agitaatio ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha ^b	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aAste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti			
	N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
	N=1026 n (%)	N=1017 n (%)	N=1016 n (%)	N=1015 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1017	1012	1006	1006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut.

Molemmissa kohorteissa varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9-12 ja 9-24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Hoitoverailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20 - 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 - 4,11), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80 - 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 - 2,39), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83 - 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 - 2,55), P<0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46 - 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 - 2,14), P<0,0001
Varenikliini vs. NRT	1,74 (1,43 - 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 - 1,99), P<0,0001

	Ei-psykiatrisen kohortti	Psykiatrisen kohortti
CA 9-24 n/N (%)		
Varenikliini	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33 - 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 - 3,29), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54 - 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 - 2,36), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51 - 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 - 2,20), P=0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20 - 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11 - 1,79), P=0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23 - 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 - 1,93), P=0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset

Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat: pahoinvointi (2,7 % vs. 0,6 % lumelääke), päänsärky (0,6 % vs. 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs. 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs. 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit:

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaffektiiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analyysissa, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertaillen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	Lumelääke (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde [#] (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.

** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttiarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.

Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi

18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriöitä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89-1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin ($\geq 1\%$) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriöitä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	Lumelääke (N = 3 449)
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjistä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrinen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatristen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56-2,34, ja toisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen.

Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen haittatapahtumien riskissä (riskitiheyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55-1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitiheyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52-1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkehoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin CHAMPIXille sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412) ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIXille sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden keston nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($\leq 20\%$) ja riippumaton potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio

Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä ($IC_{50} > 6\ 400\ ng/ml$). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varenikliini ei metaboloitu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailla, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysillä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12-17 -vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5 - 2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$ -arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. Tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille potilaille ei ole osoitettu eikä suosituksia annostuksesta voida antaa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernoiman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Ei-kliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja

mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

0,5 mg ja 1 mg tabletit
Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

0,5 mg tabletti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Triasetiini

1 mg tabletti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Makrogoli 400
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon aloituspakkaus

PCTFE/PVC-läpipainoliuskassa, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoonlaitettava annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuskassa, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia sekä toinen läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja toinen läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja toinen läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia ja toinen läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

Yksi ulkopakkaus sisältää:

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kuumasaumattu kokoontaittava annospakkaus: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, sekä 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kahdessa kuumasaumatussa kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa, joissa kummassakin on 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Yksi ulkopakkaus sisältää:

PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kuumasaumattu kokoontaittava annospakkaus: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, sekä 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kahdessa kuumasaumatussa kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa, joissa kummassakin on 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Aloituspakkaukset:
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
EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100
Ascoli Piceno (AP)
Italia

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Ei oleellinen.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon ylläpitopakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus, joka sisältää joko 2 läpipainoliuksia, joissa on 14 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, tai 2 läpipainoliuksia, joissa on 28 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopinnan merkinnät

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Hoidon ylläpitopakkaus sisältää
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Numerot 1–14
Numerot 1–28
aurinko-symboli
kuu-symboli

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CHAMPIX 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliуска, jossa on 14 x 0,5 mg ja 28 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon ylläpitopakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus, joka sisältää joko 2 läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, tai 2 läpipainoliuskaa, joissa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopinnan merkinnät

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Hoidon ylläpitopakkaus sisältää
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Numerot 1–14
Numerot 1–28
aurinko-symboli
kuu-symboli

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CHAMPIX 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg ja 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon ylläpitopakkaus

Pahvikotelo, joka sisältää joko 2 läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, tai 4 läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, tai 8 läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia tai 10 läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
140 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CHAMPIX 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

aurinko-symboli
kuu-symboli

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon 2 viikon aloituspakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus: 1 läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, ja 1 läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopinnan merkinnät

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg tai 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Hoidon aloituspakkaus sisältää
kalvopäällysteisiä tabletteja
11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Aloita hoito päivästä 1.
Tavallisesti tupakointi lopetetaan, kun hoidon aloituksesta on 8 – 14 päivää.
Jos haluat lopettaa tupakoinnin vähitellen, katso annostusohjeet pakkausselosteesta.

Viikko 1
Viikko 2

Numerot 1 – 14
aurinko-symboli
kuu-symboli

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.
Ei tabletteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon aloituspakkaus

Pahvikotelo: 1 läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, ja 1 läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

kalvopäällysteiset tabletit

Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg tai 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteisiä tabletteja

11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

aurinko-symboli
kuu-symboli

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

aurinko-symboli
kuu-symboli

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon 4 viikon aloituspakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus: 1 läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, ja 1 läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopinnan merkinnät

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg tai 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4 viikon aloituspakkaus sisältää:
11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia
ja
42 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Aloita hoito päivästä 1.
Tavallisesti tupakointi lopetetaan, kun hoidon aloituksesta on 8 – 14 päivää.
Jos haluat lopettaa tupakoinnin vähitellen, katso annostusohjeet pakkausselosteesta.

Viikko 1
Viikot 2 – 4

Numerot 1 – 28
aurinko-symboli
kuu-symboli

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.
Ei tabletteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon 12 viikon aloituspakkaus

Yksi ulkopakkaus, joka sisältää:

1 kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus sisältää 1 läpipainoliuskan, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia sekä 1 läpipainoliuskan, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia; 2 kuumasaumattua kokoontaittuvaa annoskorttipakkausta sisältää 2 läpipainoliuskaa, joissa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopuolen merkinnät

Sisältää Blue box -tekstit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

kalvopäällysteiset tabletit

varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg tai 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

12 viikon aloituspakkaus sisältää:

11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia

ja

154 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Aloita hoito päivästä 1.

Tavallisesti tupakointi lopetetaan, kun hoidon aloituksesta on 8–14 päivää.

Jos haluat lopettaa tupakoinnin vähitellen, katso annostusohjeet pakkausselosteesta.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

VÄLIPAKKAUS (OSA 12 VIIKON ALOITUSPAKKAUSTA)

Hoidon 4 viikon aloituspakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus; 1 läpipainoliuska, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia sekä 1 läpipainoliuska, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopuolen merkinnät

Ei sisällä Blue box -tekstejä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg tai 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4 viikon aloituspakkaus sisältää:
11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia
ja
42 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia

Pakkauksia ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Aloita hoito päivästä 1.
Tavallisesti tupakointi lopetetaan, kun hoidon aloituksesta on 8–14 päivää.
Jos haluat lopettaa tupakoinnin vähitellen, katso annostusohjeet pakkausselosteesta.

Viikko 1
Viikot 2–4

Numerot 1–28
aurinko-symboli
kuu-symboli

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.

Ei tabletteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

VÄLIPAKKAUS (OSA 12 VIIKON ALOITUSPAKKAUSTA)

Hoidon ylläpitopakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus; 2 läpipainoliuksia, joissa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia – sisä- ja ulkopuolen merkinnät

Ei sisällä Blue box -tekstejä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Ylläpitopakkaus sisältää:
56 kalvopäällysteistä tablettia

Pakkauksia ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Numerot 1–14
Numerot 1–28
aurinko-symboli
kuu-symboli

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

Pidä pakkaus kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CHAMPIX 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainoliuskka, jossa on 28 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, kuumasaumattu annoskorttipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
Varenikliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HDPE-tablettipurkki, jossa on 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/001

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CHAMPIX 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Etiketti HDPE-tablettipurkille, jossa on 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/001

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HDPE-tablettipurkki, jossa on 56 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/002

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CHAMPIX 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Etiketti HDPE-tablettipurkille, jossa on 56 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg
kalvopäällysteiset tabletit
Varenikliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/002

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti varenikliini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CHAMPIX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CHAMPIXia
3. Miten CHAMPIXia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CHAMPIXin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CHAMPIX on ja mihin sitä käytetään

CHAMPIX sisältää vaikuttavana aineena varenikliiniä. CHAMPIX on lääkevalmiste, jota käytetään aikuisille apuna tupakoinnin lopettamisessa.

CHAMPIX voi auttaa lievittämään tupakoinnin lopettamisen yhteydessä ilmeneviä tupakanhimoa ja vieroitusoireita.

CHAMPIX vähentää myös tupakoinnin tuottamaa mielihyvätunnetta, jos kuitenkin tupakoit hoidon aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CHAMPIXia

Älä käytä CHAMPIXia

- jos olet allerginen varenikliinille tai tämä lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät CHAMPIXia.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet CHAMPIXia, on ilmoitettu masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä. Jos sinulla ilmenee CHAMPIX-hoidon aikana kiihtyneisyyttä, masentunutta mielialaa tai käyttäytymismuutoksia, jotka ovat sinun itsesi tai perheesi mielestä huolestuttavia, tai jos sinulla ilmenee itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, lopeta CHAMPIXin ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin hoidon arviointia varten.

Tupakoinnin lopettamisen vaikutukset

Käytitpä CHAMPIX-hoitoa tai et, tupakoinnin lopettaminen saa elimistössäsi aikaan muutoksia, jotka voivat muuttaa tapaa, jolla muut lääkkeet vaikuttavat sinuun. Siksi joissakin tapauksissa lääkeannosta on muutettava. Katso lisätietoja alta kohdasta ”Muut lääkevalmisteet ja CHAMPIX”.

Tupakoinnin lopettamiseen sekä tupakasta vieroitushoidon avulla että ilman sitä on joillakin henkilöillä liitetty suurentunut riski kokea muutoksia ajatustavassa tai käytöksessä, masentuneisuuden ja ahdistuneisuuden kaltaisia tunteita ja mahdollisesti psyykkisen sairauden pahenemista. Jos sinulla on ollut jokin psyykkinen sairaus, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Sydänoireet

Uusia tai pahentuneita sydämen tai verisuonien sairauksia on ilmoitettu ensisijaisesti henkilöillä, joilla on jo aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus. Kerro lääkärille, jos havaitset mitään muutoksia oireissa CHAMPIX-hoidon aikana. Hakeudu kiireellisesti hoitoon, jos sinulla ilmenee sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita.

Kouristukset

Ennen kuin aloitat CHAMPIX-hoidon, kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut kouristuskohtauksia tai sinulla on epilepsia. Jotkut potilaat ovat ilmoittaneet kouristuksista CHAMPIX-hoidon aikana.

Yliherkkyysoireet

Lopeta CHAMPIXin käyttö ja kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavaa allergista reaktiota ilmaisevista merkeistä tai oireista: kasvojen, huulten, kielen, ienten, kurkun tai kehon turvotusta tai hengitysvaikeuksia, vinkumista.

Ihoreaktiot

CHAMPIXin käytön yhteydessä on raportoitu mahdollisesti henkeä uhkaavia ihottumia (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme). Jos sinulle ilmaantuu ihottuma tai jos ihosi alkaa hilseillä tai siihen muodostuu rakkuloita, lopeta CHAMPIXin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lapset ja nuoret

CHAMPIXia ei suositella käytettäväksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja CHAMPIX

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Käytitpä CHAMPIX-hoitoa tai et, tupakoinnin lopettamisesta johtuen joissakin tapauksissa muiden lääkkeiden annosta on ehkä muutettava, esimerkiksi teofylliinin (hengitysvaikeuksien hoitoon käytettävä lääke), varfariinin (veren hyytymisen estoon käytettävä lääke) tai insuliinin (diabeteksen hoitoon käytettävä lääke) kohdalla. Jos olet epävarma asiasta, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

Jos sinulla on vakava munuaissairaus, vältä ottamasta simetidiiniä (mahan happovaivoihin käytettävä lääke) samanaikaisesti CHAMPIX:n kanssa, sillä simetidiinin samanaikainen anto saattaa nostaa CHAMPIX:n pitoisuutta veressä.

CHAMPIXin käyttö yhdessä muiden tupakoinnin lopettamiseen käytettävien hoitojen kanssa

Kysy lääkäriltä ennen kuin käytät CHAMPIXia muiden tupakoinnin lopettamiseen käytettävien hoitojen kanssa.

CHAMPIX ruuan ja juoman kanssa

Alkoholin lisääntyneestä päihdyttävästä vaikutuksesta CHAMPIXia käyttävillä potilailla on raportoitu. Ei kuitenkaan tiedetä, lisääkö CHAMPIX varsinaisesti alkoholin aiheuttamaa päihtymystilaa..

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

CHAMPIXin käyttöä suositellaan vältettäväksi raskauden aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet raskautta.

Asiaa ei ole tutkittu, mutta CHAMPIX saattaa kulkeutua äidinmaitoon. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen CHAMPIXin käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CHAMPIXiin voi liittyä huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta. Älä aja autoa, käytä monimutkaisia koneita tai tee muita mahdollisesti vaarallisia toimia, ennen kuin tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste kykyysi tehdä näitä toimia.

3. Miten CHAMPIXia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tupakoinnin lopettaminen onnistuu parhaiten, silloin kun olet motivoitunut lopettamaan. Lääkäriltäsi ja apteekista voit saada neuvoja, tukea ja vinkkejä lisätiedon lähteistä, joiden avulla voit varmistaa onnistumisen tupakoinnin lopettamisessa.

Ennen kuin aloitat CHAMPIX-hoitosi, sinun on yleensä päätettävä, minä päivänä toisella hoitoviikolla (päivät 8–14) lopetat tupakoinnin. Jos et halua päättää tai et kykene päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 2 ensimmäiselle viikolle, voit valita oman tupakoinnin lopettamispäiväsi siten, että se ajoittuu 5 ensimmäiselle hoitoviikolle. Kirjoita päivämäärä lääkepakkauksen päälle muistin tueksi.

CHAMPIX-tabletteja on sekä valkoisia (0,5 mg) että vaaleansinisiä (1 mg). Hoito aloitetaan valkoisilla tableteilla ja tavallisesti jatketaan vaaleansinisillä tableteilla. Katso tavanomaiset annostusohjeet seuraavasta taulukosta ja noudata niitä ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen.

Viikko 1	Annos
Päivät 1–3	Ota päivinä 1–3 yksi valkoinen CHAMPIX 0,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa.
Päivät 4–7	Ota päivinä 4–7 yksi valkoinen CHAMPIX 0,5 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa: toinen tabletti aamulla ja toinen illalla samaan aikaan joka päivä.
Viikko 2	
Päivät 8–14	Ota päivinä 8–14 yksi vaaleansininen CHAMPIX 1 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa: toinen tabletti aamulla ja toinen illalla samaan aikaan joka päivä.
Viikot 3–12	
Päivästä 15 hoidon loppuun asti	Ota päivästä 15 alkaen hoidon loppuun asti yksi vaaleansininen CHAMPIX 1 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa: toinen tabletti aamulla ja toinen illalla samaan aikaan joka päivä.

Jos olet lopettanut tupakoinnin 12 viikon hoidon loppuun mennessä, lääkärisi saattaa suositella, että käytät kalvopäällysteisiä CHAMPIX 1 mg tabletteja kahdesti vuorokaudessa vielä toiset 12 viikkoa, jotta tupakoimattomana pysyminen olisi helpompaa.

Jos et pysty tai halua lopettaa tupakointia heti, sinun tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi kokonaan tämän hoitojakson loppuun mennessä. Sen jälkeen sinun tulisi käyttää kalvopäällysteisiä CHAMPIX 1 mg -tabletteja kahdesti vuorokaudessa vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa.

Jos sinulla ilmenee hankalia haittavaikutuksia, lääkäri voi pienentää annostasi tilapäisesti tai pysyvästi annokseen 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät CHAMPIXia. Annostasi on ehkä pienennettävä.

Champix otetaan suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina veden kera ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän CHAMPIXia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän CHAMPIXia kuin mitä lääkärisi on määrännyt, hakeudu heti lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen. Ota tablettipakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa CHAMPIXia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. On tärkeää, että otat CHAMPIX-annoksen säännöllisesti samaan aikaan joka päivä. Jos unohdat ottaa annoksesi, ota se heti kun muistat asian. Jos seuraava annos on tarkoitus ottaa 3-4 tunnin sisällä, älä ota unohtamaasi tablettia.

Jos lopetat CHAMPIXin käytön

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että tupakoinnin lopettamisen onnistumismahdollisuus paranee, kun lääkeannos otetaan aina oikeaan aikaan ja hoitoa jatketaan niin pitkään kuin edellä on suositeltu. Siksi on tärkeää, että jatkat CHAMPIXin käyttöä aiemmassa taulukossa annettujen ohjeiden mukaisesti, jollei lääkäri kehota sinua lopettamaan hoitoa.

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurentunut heti lääkehoidon loputtua. Kun lopetat CHAMPIX-hoidon, sinulla voi ilmetä ohimenevää lisääntynyttä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta tai inihäiriöitä. Lääkäri voi harkita CHAMPIX-hoitosi lopettamista pienentämällä annostasi vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Käytitpä tupakasta vieroitushoitoa tai et, tupakoinnin lopettaminen voi aiheuttaa erilaisia oireita. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi mielialan vaihtelut (masennus, ärtyneisyys, turhautuneisuus tai ahdistuneisuus), unettomuus, keskittymisvaikeudet, sydämensykkeen hidastuminen ja ruokahalun lisääntyminen tai painonnousu.

Sinun on hyvä olla tietoinen siitä, että tupakoinnin lopettamisyritykseen voi liittyä vakavia neuropsykiatrisia oireita, kuten kiihtyneisyyttä, masentunutta mielialaa tai käyttäytymisen muutoksia, käytitpä CHAMPIXia tai et. Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, sinun on otettava yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

CHAMPIXin avulla tupakointia lopettavilla ihmisillä on ilmennyt vakavia joko melko harvinaisia tai harvinaisia haittavaikutuksia: kouristukset, aivohalvaus, sydänkohtaus, itsetuhoiset ajatukset, todellisuudentajun menetys ja kykenemättömyys ajatella tai arvioida asioita selvästi (psykoosi), muutokset ajatustavassa tai käytöksessä (kuten aggressiivisuus ja poikkeava käytös). Myös vakavia ihoreaktioita, kuten erythema multiforme (eräänlainen ihottuma) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, johon liittyy rakkuloiden muodostumista iholle, suuhun, silmien ympärille tai sukupuolielimiin) sekä vakavia yliherkkyyksireaktioita kuten angioedeema (kasvojen, suun tai kurkun turvotus), on raportoitu.

- Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä:
 - nenän ja kurkun tulehdus, poikkeavat unet, unihäiriö, päänsärky
 - pahoinvointi.

- Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä:
 - keuhkoputkitulehdus, sivuonteloiden tulehdus
 - painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
 - uneliaisuus, huimaus, makuhäiriöt
 - hengenahdistus, yskä
 - närästys, oksentelu, ummetus, ripuli, turvonnut olo, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
 - ihottuma, kutina
 - nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
 - rintakipu, väsymys.

- Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta:
 - sieni-infektio, virusinfektio
 - paniikintunne, ajattelun vaikeudet, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus, ahdistus, aistiharhat, sukupuolivietin muutokset
 - kouristukset, vapina, saamaton olo, tuntoaistin heikkeneminen
 - sidekalvontulehdus, silmäkipu
 - korvien soiminen
 - rasisurintakipu, nopea sydämensyke, sydämentykytys, sydämensykkeen tiheneminen
 - verenpaineen nousu, kuumat aallot
 - nenän, sivuonteloiden ja kurkun tulehdus, nenän, kurkun ja keuhkojen tukkoisuus, käheys, heinänuha, kurkun ärsytys, sivuonteloiden tukkoisuus, yskää aiheuttava liiallinen limaneritys nenästä, vuotava nenä
 - veriuloste, mahalaukan ärsytys, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, suun limakalvohaavaumat (aftat), kipu ikenissä
 - ihon punoitus, akne, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
 - lihasnykäykset, kipu rintakehässä
 - poikkeavan tiheä virtsaaminen, yövirtsaaminen
 - runsaat kuukautiset
 - epämiellyttävä tunne rintakehän alueella, influenssan kaltainen sairaus, kuume, heikotuksentunne, sairaudentunne
 - korkea verensokeri
 - sydänkohtaus
 - itsetuhoiset ajatukset
 - muutokset ajatustavassa tai käytöksessä (kuten aggressiivisuus).

- Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta:
 - liiallinen jano
 - sairaudentunne tai onneton olo, ajattelun hidastuminen

- aivohalvaus
 - lisääntynyt lihasjännitys, puhevaikeus, koordinaatiovaikeus, makuaistin heikkeneminen, unirytmien häiriö
 - näköhäiriöt, silmänvalkuaisten värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likinäköisyys, silmien vetistys
 - epäsäännöllinen sydämensyke tai sydämen rytmihäiriöt
 - kurkkukipu, kuorsaaminen
 - verioksennus, poikkeavat ulosteet, katteinen kieli
 - nivelten jäykkyys, kipu kylkiluissa
 - sokerivirtsaisuus, virtsamäärän lisääntyminen ja tihentynyt virtsaaminen
 - emätinvuoto, sukupuolikyvyn muutokset
 - palelu, kysta
 - diabetes
 - unissakävely
 - todellisuudentajun menetys ja kykenemättömyys ajatella tai arvioida asioita selvästi (psykoosi)
 - poikkeava käytös
 - vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien erythema multiforme (eräänlainen ihottuma) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, johon liittyy rakkuloiden muodostumista iholle, suuhun, silmien ympärille tai sukupuolielimiin)
 - vakavat yliherkkyysoireyhtymät, mukaan lukien angioedeema (kasvojen, suun tai kurkun turvotus).
- Tuntematon:
- lyhytaikainen tajuttomuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CHAMPIXin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lämpöolosuhteet: Säilytä alle 30°C.

Tablettipurkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CHAMPIX sisältää

- Vaikuttava aine on varenikliini.
- Yksi 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg varenikliinia (tartraattina).
- Yksi 1 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg varenikliinia (tartraattina).
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin - CHAMPIX 0,5 mg ja 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Mikrokiteinen selluloosa Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, vedetön Kroskarmelloosinatrium Piidioksidi, kolloidinen, vedetön Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste - CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Hypromelloosi Titaanidioksidi (E171) Makrogoli 400 Triasetiini

Tabletin kalvopäällyste - CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
Hypromelloosi Titaanidioksidi (E171) Makrogoli 400 Indigokarmiinalumiinilakka (E132) Triasetiini

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen, kapselimainen tabletti, jossa on merkinnät 'Pfizer' ja 'CHX 0.5'.
- CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, kapselimainen tabletti, jossa on merkinnät 'Pfizer' ja 'CHX 1.0'.

CHAMPIXista on saatavana jäljempänä mainitut pakkauskoot.

- Hoidon aloituspakkaus, jossa on 2 läpipainoliuksia: 1 läpinäkyvä läpipainoliuska, jossa on 11 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä läpipainoliuska, jossa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon aloituspakkaus, jossa on 2 läpipainoliuksia: 1 läpinäkyvä läpipainoliuska, jossa on 11 x CHAMPIX 0,5 mg ja 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä läpipainoliuska, jossa on 28 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon aloituspakkaus ulkopakkauksessa: Yksi kokoontaittuva annoskorttipakkaus, joka sisältää 1 läpinäkyvän läpipainoliuskan, jossa on 11 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, sekä 1 läpinäkyvän läpipainoliuskan, jossa on 28 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kaksi kokoontaittuvaa annoskorttipakkausta, joissa kummassakin on 2 läpinäkyvää läpipainoliuksia, joissa on 28 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 läpinäkyvää läpipainoliuksia: kummassakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 läpinäkyvää läpipainoliuksia: kummassakin läpipainoliuskassa on 28 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 läpinäkyvää läpipainoliuksia: kummassakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.

- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kummassakin läpipainoliuskassa on 28 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon aloituspakkaus, jossa on 2 läpipainoliuskaa: 1 läpinäkyvä läpipainoliuska, jossa on 11 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä läpipainoliuska, jossa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kummassakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 4 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kussakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 8 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kussakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 10 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kussakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.
- Sinetöity valkoinen HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki, pahvikotelossa: 56 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.
- Sinetöity valkoinen HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki, pahvikotelossa: 56 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia.

-
Kaikki pakkauskoost eivät välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja

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

tai

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100
Ascoli Piceno (AP)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.