

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. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta 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

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteella 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

CHAMPIX-valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen 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 neuropsykiatrista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyntä 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 – Neuropsykiatrinen 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.

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

CHAMPIX-valmisteen 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 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 CHAMPIX-valmisteella hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. CHAMPIX-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnykset kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIX-valmistetta 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.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIX-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIX-valmisteen 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 koneidenkäyttökykyyn

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 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 CHAMPIX-valmisteella 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 |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|---|---|
| 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 |
| Silmät | |
| Melko harvinaiset | Sidekalvontulehdus, silmäkipu |
| Harvinaiset | Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaittoisuus, 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 kudokset | |
| Yleiset | Ihottuma, kutina |
| Melko harvinaiset | Ihon punoitus, akne, liikalihavuus, yöhikoilu |
| Harvinaiset | Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Yleiset | Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu |
| Melko harvinaiset | Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaaliset kiput |
| Harvinaiset | Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä |
| Munuaiset ja virtsatiet | |
| Melko harvinaiset | Tiheävirtsaus, nokturia |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|--|--|
| 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-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.

Varenikliinin 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 ($K_i = 0,15 \text{ nM}$) 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 ($K_i > 1 \text{ }\mu\text{M}$, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350 \text{ nM}$).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIX-valmisteen 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistettä (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 CHAMPIX-valmisteen (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 CHAMPIX-valmistetta 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIX-valmistetta (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 kaksoissokkovaikheessa. 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; CHAMPIX-valmisteen paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella 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 CHAMPIX-valmisteen 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-uusintahoa saaneille potilaille:

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIX-valmistetta 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.

CHAMPIX-valmisteella 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 CHAMPIX-valmisteella 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

CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella 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 |

CHAMPIX-valmisteen turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIX-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 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 verenkiertoelinten 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. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta, 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 psykiatrinen sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIX-valmisteen 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) | |

CHAMPIX-valmisteeseen, 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)

CHAMPIX-valmisteeseen (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 skitsoaffektivista häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektivista 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 skitsoaaffektiiivinen 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 psyykinen 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 lääkemuoto) 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 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-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 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) |
| Itsetuhoisen 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 |
| Itsetuhoisen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Itsetuhoisen 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 %) |
| 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 |

| | Ei-psykiatrinen kohortti | Psykiatrinen kohortti |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| 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 |
| 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 = nikotiinikorvaushoitoaastari

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 skitsoaaffektiiivista 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, skitsoaaffektiiivista 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 käyttäjästä, 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 CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412), ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIX-valmisteelle 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 enneaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatriisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

| CA 9-12 (%) | Kaikki n/N (%) | 12-17-vuotiaat n/N (%) |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| Suuri varenikliiniannos | 22/109 (20,2 %) | 15/80 (18,8 %) |
| Pieni varenikliiniannos | 28/103 (27,2 %) | 25/78 (32,1 %) |
| Lumelääke | 18/100 (18,0 %) | 13/76 (17,1 %) |
| Hoitovertailut | OR-luku (Odds ratio) CA 9-12 (95 % CI) [p-arvo] | |
| Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke | 1,18 (0,59 - 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50 - 2,56) [0,7753] |
| Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke | 1,73 (0,88 - 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06 - 4,89) [0,0347]* |

* Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenetelyt lopettivat testauksen sen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.

CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiinin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

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 % erittyä muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyä 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 ($IC_{50} > 6\ 400$ 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. CHAMPIX-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

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
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 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

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

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. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta 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

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteella 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

CHAMPIX-valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen 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 neuropsykiatrista häiritsevää tapahtumaa, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyneitä vakavien neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien 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.

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

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

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrista häiritsevää tapahtumia 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 psyykinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

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

Hoidon lopettaminen

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIX-valmistetta 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.

Tietoa apuaineesta

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIX-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIX-valmisteen 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 koneidenkäyttökykyyn

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 kykyinsä 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 CHAMPIX-valmisteella kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin [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 |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|---|---|
| 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, makuu- ja näköaistin vajavuus, univalverytmin häiriö |
| Tuntematon | Lyhytaikainen tajuttomuus |
| 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 refluktiauti, 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, liihakiloilu, 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 |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|--|--|
| 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. Terveydenhuollon 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.

Varenikliinin 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. Mesolimbinen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyyppeihin ($K_i = 0,15$ 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

CHAMPIX-valmisteen 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.

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisatayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta (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 CHAMPIX-valmisteen (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) CHAMPIX vs lumelääke | 3,91 p < 0,0001 | 3,13 p < 0,0001 | 3,85 p < 0,0001 | 2,66 p < 0,0001 |
| OR-luku (Odds ratio) CHAMPIX vs bupropioni | 1,96 p < 0,0001 | 1,45 p = 0,0640 | 1,89 p < 0,0001 | 1,72 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 CHAMPIX-valmistetta 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIX-valmistetta (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; CHAMPIX-valmisteen paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella 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 CHAMPIX-valmisteen 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:

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIX-valmistetta 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.

CHAMPIX-valmisteella 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 CHAMPIX-valmisteella 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

CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella 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 |

CHAMPIX-valmisteen turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIX-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 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 verenkiertoelinten 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. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta, 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 psykiatrasta sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrasta 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 riskitehyssuhde (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>Riskitehyssuhde (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>Riskitehyssuhde (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), | 3 (0,15) | 9 (0,45) | 6 (0,30) | 8 (0,40) |

| | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| n (%) | | | | |
| Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke | 0,39 (0,12, 1,27) | 1,09 (0,42, 2,83) | 0,75 (0,26, 2,13) | |

CHAMPIX-valmisteen, 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)

CHAMPIX-valmisteen (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 hiilimonoksidimitauksella 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 skitsoaffektiviasta häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiviasta 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 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 | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%) | | | | |
|---|--|--|--|--|

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 lisääntyneitä riskejä 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=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 häiritsevien tapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

| | Psykiatrinen kohortti N=4074 | | | |
|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| | Varenikliini | Bupropioni | NRT | Lumelääke |
| Hoidettujen potilaiden lukumäärä | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| Ensisijainen neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien 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 häiritsevien tapahtumien 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 häiritsevien tapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

^aAste = vaikea-asteinen häiritsevä tapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen häiritsevä tapahtuma; 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 häiritsevien tapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli 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 |
| Itsetuhoisen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Itsetuhoisen 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 |
| Itsetuhoisen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Itsetuhoisen 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 |

| | Ei-psykiatrisen kohortti | Psykiatrisen kohortti |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| 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 |
| 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-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 CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412), ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynäiset 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 enneaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiaasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatrisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

| CA 9-12 (%) | Kaikki n/N (%) | 12-17-vuotiaat n/N (%) |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| Suuri varenikliiniannos | 22/109 (20,2 %) | 15/80 (18,8 %) |
| Pieni varenikliiniannos | 28/103 (27,2 %) | 25/78 (32,1 %) |
| Lumelääke | 18/100 (18,0 %) | 13/76 (17,1 %) |
| Hoitovertailut | OR-luku (Odds ratio) CA 9-12 (95 % CI) [p-arvo] | |
| Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke | 1,18 (0,59 - 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50 - 2,56) [0,7753] |
| Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke | 1,73 (0,88 - 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06 - 4,89) [0,0347]* |

* Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenettelyt lopettivat testauksen sen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.

CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiinin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

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 ($IC_{50} > 6\ 400$ 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. CHAMPIX-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

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

Tabletitydin

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 kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

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

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. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitojakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIX-valmisteen häiritsevä vaikutus 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 häiritseviä vaikutuksia, 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 CHAMPIX-valmistetta 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

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteella 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

CHAMPIX-valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen 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 – Neuropsykiatrisen 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.

Lääkäreiden on oltava tietoisia mahdollisista kiireellisistä 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteella hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. CHAMPIX-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnykset kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIX-valmistetta 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.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIX-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIX-valmisteen 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 koneidenkäyttökykyyn

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 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 CHAMPIX-valmisteella kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittään [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 |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|---|---|
| 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, hypotesia |
| Harvinaiset | Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö |
| Tunteeton | Lyhytaikainen tajuttomuus |
| 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 kudokset | |
| 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 |

| 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, sairautentunne |
| 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. Terveydenhuollon 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 $\alpha 4\beta 2$ -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

CHAMPIX-valmisteen 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistettä (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 CHAMPIX-valmisteen (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
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 CHAMPIX-valmistetta 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIX-valmistetta (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; CHAMPIX-valmisteen paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella 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 CHAMPIX-valmisteen 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:

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIX-valmistetta 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.

CHAMPIX-valmisteella 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 CHAMPIX-valmisteella 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

CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella 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 |

CHAMPIX-valmisteen turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIX-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 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 verenkiertoelinten 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta 2 812 lumelääkettä). Meta-analyyysiin 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-analyyseissä 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 riskisuhte oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyyseissä 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

CHAMPIX-valmisteen 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 riskitiheysuhde (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>Riskitiheysuhde (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>Riskitiheysuhde (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>Riskitiheysuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i> | 0,39 (0,12, 1,27) | 1,09 (0,42, 2,83) | 0,75 (0,26, 2,13) | |

CHAMPIX-valmisteen, 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)

CHAMPIX-valmisteen (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 skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista 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, nikotiinikorvaushoitoaastari (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, itsetuhoinen 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 häiritsevien tapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

| | Psykiatrisen kohortti N=4074 | | | |
|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| | Varenikliini | Bupropioni | NRT | Lumelääke |
| Hoidettujen potilaiden lukumäärä | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| Ensisijainen neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien 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 häiritsevien tapahtumien 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 häiritsevien tapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

^aAste = vaikea-asteinen häiritsevä tapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen häiritsevä tapahtuma; 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 häiritsevien tapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli 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 | | | | |
| Arviotujen 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 | | | | |
| Arviotujen 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 %) |
| 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 |

| | Ei-psykiatrinen kohortti | Psykiatrinen kohortti |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| 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 |
| 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 = nikotiinikorvaushoitoaastari

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 skitsoaffectiivista 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, skitsoaffectiivista 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 CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412) ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIX-valmisteelle 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 enneaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatrisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

| CA 9-12 (%) | Kaikki n/N (%) | 12-17-vuotiaat n/N (%) |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| Suuri varenikliiniannos | 22/109 (20,2 %) | 15/80 (18,8 %) |
| Pieni varenikliiniannos | 28/103 (27,2 %) | 25/78 (32,1 %) |
| Lumelääke | 18/100 (18,0 %) | 13/76 (17,1 %) |
| Hoitovertailut | OR-luku (Odds ratio) CA 9-12 (95 % CI) [p-arvo] | |
| Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke | 1,18 (0,59 - 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50 - 2,56) [0,7753] |
| Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke | 1,73 (0,88 - 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06 - 4,89) [0,0347]* |

* Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenettelyt lopetettiin testauksen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.

CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiinin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

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-karbamoyyilglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi 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 erityispotilasryhmillä

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. CHAMPIX-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

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

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 pakkauskoost

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 kokoontaittava 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-läpipainoliuskassa, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpinäkyvää muovista läpipainoliuskassa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus.

Yksi ulkopakkaus sisältää:

PCTFE/PVC-läpipainoliuskassa, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kuumasaumattu kokoontaittava annospakkaus: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliuskassa, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpinäkyvää muovista läpipainoliuskassa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. PCTFE/PVC-läpipainoliuskassa, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kahdessa kuumasaumatussa kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa, joissa kummassakin on 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoostia 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/1/06/360/025

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 VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä, kun riskienhallintajärjestelmää 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 tai 4 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

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

Läpipainoliuskat, joiden on 14 x 0,5 mg ja 28 x 0,5 mg kalvopäällysteisiä varenikliinitabletteja, 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 tai 4 läpipainoliuksia, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia, tai 2 läpipainoliuksia, 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

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

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

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

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 tai 2 läpipainoliuskaa, joissa 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

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

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. MYNTILUVAN 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

Yksi läpipainoliuskka, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpipainoliuskaa, joissa 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 KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Hoidon 12 viikon aloituspakkaus

Yksi ulkopakkaus, joka sisältää:

1 kuumasaumattu kokoontaittuva 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 tai 2 läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia; 2 kuumasaumattua kokoontaittuvaa annoskorttipakkausta sisältää 2 läpipainoliuskaa, joissa on 28 x 1 mg tai 4 läpipainoliuskaa, joissa on 14 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

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

VÄLIPAKKAUS (OSA 12 VIIKON ALOITUSPAKKAUSTA)

Hoidon 4 viikon aloituspakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittava annoskorttipakkaus; 1 läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä varenikliinitablettia sekä 1 läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg tai 2 läpipainoliuskaa, joissa on 14 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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

Läpipainoliuskat, 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. MYNTILUVAN 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

Yksi läpipainoliuskka, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpipainoliuskaa, joissa 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 KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

VÄLIPAKKAUS (OSA 12 VIIKON ALOITUSPAKKAUSTA)

Hoidon ylläpitopakkaus

Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus; 2 läpipainoliuskaa, joissa on 28 x 1 mg tai 4 läpipainoliuskaa, joissa on 14 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

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

Yksi läpipainoliuskka, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpipainoliuskaa, joissa 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 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 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/1/06/360/001

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 tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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 CHAMPIX-valmistetta
3. Miten CHAMPIX-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmistetta

Älä käytä CHAMPIX-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät CHAMPIX-valmistetta.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet CHAMPIX-valmistetta, 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 CHAMPIX-valmisteen 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 lääkemannosta 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 CHAMPIX-valmisteen 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

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lapset ja nuoret

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen 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-valmisteen kanssa, sillä simetidiinin samanaikainen anto saattaa nostaa CHAMPIX-valmisteen pitoisuutta veressä.

CHAMPIX-valmisteen käyttö yhdessä muiden tupakoinnin lopettamiseen käytettävien hoitojen kanssa
Kysy lääkäriltä ennen kuin käytät CHAMPIX-valmistetta muiden tupakoinnin lopettamiseen käytettävien hoitojen kanssa.

CHAMPIX ruuan ja juoman kanssa

Alkoholin lisääntyneestä päihdyttävästä vaikutuksesta CHAMPIX-valmistetta 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.

CHAMPIX-valmisteen 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 CHAMPIX-valmisteen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CHAMPIX-valmisteseen 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.

CHAMPIX sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CHAMPIX-valmistetta 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 hoitajakson 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 CHAMPIX-valmistetta. Annostasi on ehkä pienennettävä.

Champix otetaan suun kautta.

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

Jos otat enemmän CHAMPIX-valmistetta 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 CHAMPIX-valmistetta

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 CHAMPIX-valmisteen 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 lisääntyntä 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 lopettamisyhteyteen voi liittyä vakavia neuropsykiatrisia oireita, kuten kiihtyneisyyttä, masentunutta mielialaa tai käyttäytymisen muutoksia, käytitpä CHAMPIX-valmistetta tai et. Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, sinun on otettava yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

CHAMPIX-valmisteen 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 yliherkkyysoireita 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, mahalaukun 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
 - verioksenus, 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 [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CHAMPIX-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Läpipainoliuskat: Säilytä alle 30°C.

Tablettipurkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä 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 (ks. kohta 2 ”CHAMPIX sisältää natriumia”) 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 |

Lääkevalmisteiden 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'.

CHAMPIX-valmisteesta on saatavana jäljempänä mainitut pakkauskoot.

- 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 kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon aloituspakkaus, jossa on 2 läpipainoliuskaa: 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, tai 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa, joissa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon aloituspakkaus ulkopakkauksessa: 1 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, tai 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa, joissa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. 2 kokoontaittuvaa annoskorttipakkausta, joissa kummassakin on 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa, joissa on 28 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, tai 4 läpinäkyvää läpipainoliuskaa, joissa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 tai 4 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kussakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, tai 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa, joissa kummassakin on 28 x CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteistä tablettia kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa.
- Hoidon ylläpitopakkaus, jossa on 2 tai 4 läpinäkyvää läpipainoliuskaa: kussakin läpipainoliuskassa on 14 x CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, tai 2 läpinäkyvää läpipainoliuskaa, joissa kummassakin 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, 4, 8 tai 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 pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
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, 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

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer 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

Laboratórios Pfizer, 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 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/>.