

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmtablettánként 0,5 mg vareniklin (tartarát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

4 mm × 8 mm-es filmtabletta.

Fehér, kapszula formájú, bikonvex tabletták, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „CHX 0.5” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CHAMPIX a dohányzástól való leszokás elősegítésére javallott felnőtteknek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag naponta kétszer 1 mg vareniklin az alábbi 1 hetes titrálást követően:

1 – 3. nap	0,5 mg naponta egyszer
4 – 7. nap	0,5 mg naponta kétszer
8. nap – a kezelés vége	1 mg naponta kétszer

A betegnek ki kell jelölnie egy időpontot a dohányzás abbahagyására. A CHAMPIX adagolását általában 1-2 héttel ezen dátum előtt kell elkezdni (lásd 5.1 pont). A beteget 12 hétig kell CHAMPIX-szal kezelni.

A dohányzást a 12. hét végén sikeresen abbahagyó betegeknél egy újabb 12 hetes kezelési időszak megfontolható napi kétszer 1 mg CHAMPIX adásával az absztinencia fenntartása érdekében (lásd 5.1 pont).

A dohányzástól a CHAMPIX segítségével történő leszokás fokozatos módját fontolóra kell venni azon betegek esetében, akik nem képesek, vagy nem hajlandók a dohányzást hirtelen abbahagyni. A kezelés első 12 hetében a betegeknek csökkenteniük kell a dohányzást, majd ezen kezelési időszak végére teljesen abba kell hagyniuk. Ezután tovább kell szedniük a CHAMPIX-ot újabb 12 hétig, így a kezelés összesen 24 hétig fog tartani (lásd 5.1 pont).

Azoknak a betegeknek, akik motiváltak a dohányzás abbahagyásában, de nem sikerült leszokniuk a dohányzástól az előző CHAMPIX-terápia alatt, vagy akik a kezelés után visszaestek, a CHAMPIX használata előnyös lehet egy újabb leszokási kísérlet során (lásd 5.1 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a CHAMPIX mellékhatásait nem tudják tolerálni, a dózis átmenetileg, vagy tartósan napi kétszer 0,5 mg-ra csökkenthető.

A dohányzás abbahagyását segítő terápiában közvetlenül a kezelés utáni időszakban a dohányzástól való visszaszokás kockázata fokozott. A visszaesés szempontjából magas kockázatú betegeknél a fokozatos dóziscsökkentés megfontolható (lásd 4.4 pont).

Idősek

Időskorú betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont). Mivel idős betegeknek nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent vesefunkció, a gyógyszert felíró orvosnak tekintetbe kell vennie az idős betegek veseműködését.

Vesekárosodás

Enyhe (becsült kreatinin-clearance > 50 ml/perc és ≤ 80 ml/perc), illetve közepesen súlyos (becsült kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és ≤ 50 ml/perc) vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, akik nem tolerálható mellékhatásokat tapasztalnak, az adag napi egyszer 1 mg-ra csökkenthető.

Súlyos vesekárosodás esetén (becsült kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a CHAMPIX ajánlott dózisa naponta egyszer 1 mg. Az adagolást az első 3 napon naponta egyszer 0,5 mg kezdő dózissal kell indítani, majd naponta egyszer 1 mg-ra növelni. A végstádiumú vesebetegségben szenvedők CHAMPIX-kezeléséről rendelkezésre álló, korlátozott klinikai tapasztalat alapján ebben a betegpopulációban nem ajánlott a CHAMPIX-kezelés (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegnél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:

A CHAMPIX biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A CHAMPIX tablettát szájon át kell bevenni, és egészben, vízzel kell lenyelni.
A CHAMPIX bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dohányzás abbahagyásának hatása

A dohányzás CHAMPIX-szal vagy a nélkül történő abbahagyásából eredő élettani változások megváltoztathatják egyes gyógyszerek farmakokinetikai vagy farmakodinamikai tulajdonságait, melynek következtében szükségessé válhat dózisuik módosítása (példaképpen említhető a teofillin, a warfarin és az inzulin). A dohányzás indukálja a CYP1A2 enzimet, így a dohányzás abbahagyása a CYP1A2 szubsztrátok plazmaszintjének emelkedéséhez vezethet.

Neuropszichiátriai tünetek

A forgalomba hozatalt követően magatartásbeli vagy gondolkodásbeli változásokról, szorongásról, pszichózisról, hangulatváltozásról, agresszív viselkedésről, depresszióról, öngyilkossági gondolatokról, öngyilkos magatartásról és öngyilkossági kísérletekről számoltak be olyan betegeknek, akik CHAMPIX-szal próbáltak leszokni a dohányzástól.

Egy nagyméretű, randomizált, kettős vak, aktív és placebo-kontrollos vizsgálatot folytattak le a súlyos neuropszichiátriai események kockázatának összehasonlítására olyan betegeknek, akiknek kórelőzményében szerepeltek, illetve akiknél nem szerepeltek pszichiátriai betegségek, és akik a dohányzás megszüntetésére irányuló, vareniklinnel, bupropionnal, nikotinpótló terápiás (nicotine

replacement therapy, NRT) tapasszal vagy placebóval folytatott kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges biztonságossági végpontja a forgalomba hozatalt követően bejelentett neuropszichiátriai nemkívánatos eseményekből tevődött össze.

Az összetett elsődleges biztonságossági végpontban szereplő súlyos neuropszichiátriai nemkívánatos eseményeket tekintve a vareniklin alkalmazása az olyan betegeknek, akiknek kórelőzményében szerepelt, illetve nem szerepelt pszichiátriai betegség, a placebóhoz viszonyítva nem járt emelkedett kockázattal (lásd 5.1 pont, **Farmakodinámiás tulajdonságok – vizsgálat, amelyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség, másrészt olyan betegek vettek részt, akiknél nem szerepelt pszichiátriai betegség a kórelőzményben**).

A depressziós hangulat, amely ritka esetben öngyilkossági gondolatokkal és öngyilkossági kísérlettel jár együtt, a nikotin megvonási tünete lehet.

A klinikusoknak tisztában kell lenniük annak lehetőségével, hogy súlyos neuropszichiátriai tünetek léphetnek fel a dohányzásról való leszokás során a betegeknek, történjen az akár kezeléssel, vagy anélkül. Ha súlyos neuropszichiátriai tünetek lépnek fel a vareniklin-kezelés alatt, a betegeknek azonnal abba kell hagyniuk a vareniklin szedését, és egészségügyi szakemberhez kell fordulniuk a kezelés újraértékelése céljából.

Pszichiátriai betegségek a kórelőzményekben

A dohányzásról való leszokás, történjen az akár farmakoterápiával, akár anélkül, a háttérben meghúzódó pszichiátriai betegségek (pl. depresszió) romlásával jár.

A CHAMPIX-szal a dohányzásról való leszokással kapcsolatban folytatott vizsgálatok adatokkal szolgáltak az olyan betegekről, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepeltek (lásd 5.1 pont).

Egy, a dohányzásról való leszokást tanulmányozó klinikai vizsgálatban a kezeléstől függetlenül gyakrabban jelentettek neuropszichiátriai nemkívánatos eseményeket olyan betegeknek, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepeltek, mint azoknál, akiknek a kórelőzményében nem szerepeltek pszichiátriai betegségek (lásd 5.1 pont).

Körültekintően kell eljárni az olyan betegek esetében, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepelnek, és az ilyen betegeket ennek megfelelően kell tájékoztatni.

Görcsrohamok

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően a CHAMPIX-szal kezelt betegeknek görcsrohamokról számoltak be, akár voltak a kórelőzményükben görcsrohamok, akár nem. A CHAMPIX-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegnél, akik kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek, vagy a görcsküszöböt potenciálisan csökkentő egyéb körülmények állnak fenn.

A kezelés abbahagyása

A kezelés végén a CHAMPIX abbahagyása fokozott ingerlékenységgel, dohányzási kényszerrel, depresszióval és/vagy álmatlansággal társult a betegek legfeljebb 3%-ában. A gyógyszer felírójának erről tájékoztatnia kell a beteget, és megbeszélni vele, vagy megfontolni a fokozatos dóziscsökkentés szükségességét.

Cardiovascularis események

A CHAMPIX-ot szedő betegeket tájékoztatni kell arról, hogy értesítsék kezelőorvosukat, amennyiben új vagy súlyosbodó cardiovascularis tüneteket tapasztalnak, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha myocardialis infarktus vagy stroke bármilyen jeleit vagy tüneteit észlelik (lásd 5.1 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Vareniklinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat, köztük angioedemát jelentettek. Klinikai jelei az arc, száj (nyelv, ajkak és fogíny), a nyak (torok és gége) és a végtagok duzzanata. Légzési elégtelenség miatt azonnali orvosi beavatkozást igénylő, életet veszélyeztető angioedema ritka eseteit jelentették. Azoknak a betegeknél, akiknél ezek a tünetek jelentkeznek, abba kell hagyniuk a vareniklinnel történő kezelést, és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat.

Bőrreakciók

Vareniklint szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritka, de súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens-Johnson-szindrómát és erythema multiformét jelentettek. Tekintettel arra, hogy ezek a bőrreakciók életveszélyesek lehetnek, a betegeknél a kiütés vagy bőrreakció első jelére abba kell hagyniuk a kezelést, és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vareniklin jellemzői és az ezidáig rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok alapján a CHAMPIX-nak nincsenek klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásai. A CHAMPIX, illetve az alább felsorolt, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagolásának módosítása nem ajánlott.

In vitro vizsgálatok adatai alapján nem valószínű, hogy a vareniklin megváltoztatja az elsődlegesen a citokróm P450 enzimek által metabolizált hatóanyagok farmakokinetikáját.

Ezen felül, mivel a vareniklin metabolizmusa a clearance-értékének kevesebb mint 10%-át képviseli, nem valószínű, hogy a citokróm P450 rendszert ismertén befolyásoló hatóanyagok megváltoztatják a vareniklin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont), így nem szükséges a CHAMPIX dózisének módosítása.

In vitro vizsgálatok igazolják, hogy a vareniklin terápiás koncentrációkban nem gátolja a humán renális transzportfehérjéket. Ezért nem valószínű, hogy a vareniklin befolyásolja a vesével kiválasztódó hatóanyagok (pl. metformin – lásd alább) kiürülését.

Metformin

A vareniklin nem befolyásolta a metformin farmakokinetikáját. A metforminnak nem volt hatása a vareniklin farmakokinetikájára.

Cimetidin

A cimetidin és a vareniklin egyidejű alkalmazása a vese clearance-értékének csökkenése miatt a vareniklin szisztémás expozícióját 29%-kal emelte. Normál, illetve enyhén- vagy közepesen súlyosan károsodott vesefunkciójú betegek körében, egyidejű cimetidin-alkalmazás esetén az adagolás módosítása nem ajánlott. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a cimetidin és a vareniklin egyidejű alkalmazása kerülendő.

Digoxin

A vareniklin nem változtatta meg a digoxin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját.

Warfarin

A vareniklin nem módosította a warfarin farmakokinetikáját. A vareniklin nem befolyásolta a protrombin időt (INR). Önmagában a dohányzás abbahagyása változásokat eredményezhet a warfarin farmakokinetikájában (lásd 4.4 pont).

Alkohol

Korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre a vareniklin és az alkohol közötti bármilyen lehetséges interakcióról. A forgalomba hozatal után érkeztek jelentések arról, hogy a vareniklinnel kezelt betegek esetében az alkohol kábító hatásai erősödnek. Nem igazoltak ok-okozati összefüggést ezen események és a vareniklin-használat között.

A dohányzás abbahagyását elősegítő egyéb terápiákkal való alkalmazás:

Bupropion

A vareniklin nem módosította a bupropion dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját.

Nikotinpótló terápia (NRT)

Amikor transzdermális nikotinpótló terápiát és vareniklint alkalmaztak 12 napon át dohányosok körében, statisztikailag szignifikáns mértékű átlagos szisztolés vérnyomáscsökkenést (2,6 Hgmm átlagértéket) mértek a vizsgálat utolsó napján. Ebben a tanulmányban az émelygés, a fejfájás, a hányás, a szédülés, a dyspepsia és a fáradtságérzet nagyobb volt a kombinált kezelésben részesülők, mint a csak transzdermális nikotinpótló terápiát kapók között.

A CHAMPIX biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták más, a dohányzás abbahagyását elősegítő terápiákkal való kombinációban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vareniklin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat azt igazolja, hogy a vareniklinnek nincs malformatív vagy föto / neonatális toxikus hatása (lásd 5.1 pont).

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A vareniklin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt (lásd 5.1 pont).

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a vareniklin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a vareniklin kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről, illetve a CHAMPIX-kezelés folytatásáról/abbaahagyásáról szóló döntés során figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, illetve a CHAMPIX-kezelés előnyeit a nő számára.

Termékenység

A vareniklinnel kapcsolatban nincsenek termékenységre vonatkozó klinikai adatok.

Patkányokon végzett standard him és nőstény reprodukciós vizsgálatok alapján a nemklinikai adatokban nem mutatkozott az emberre különleges veszélyt jelentő hatás (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CHAMPIX kismértékben vagy mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A CHAMPIX szédülést, álmodást és átmeneti eszméletvesztést idézhet elő, így befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára azt kell javasolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek bonyolult gépeket, illetve ne kezdjenek potenciálisan kockázatos tevékenységekbe, ameddig nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e a tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dohányzásról kezeléssel vagy a nélkül történő leszokáshoz különféle tünetek társulnak. Például dysphoriás vagy nyomott hangulatot, álmatlanságot, ingerlékenységet, frusztrációt vagy dühöt, szorongást, koncentrációs nehézséget, nyugtalanságot, csökkent pulzusszámot, fokozott étvágyat, illetve testtömeg-gyarapodást jelentettek a dohányzásról való leszokást megkísérlő betegek körében. A CHAMPIX vizsgálatok tervezése, illetve analízise során nem történt kísérlet arra, hogy megkülönböztessék egymástól a vizsgálati gyógyszerrel történő kezeléssel, illetve az esetlegesen a nikotinelvonással összefüggésbe hozható mellékhatásokat. A mellékhatások a forgalomba hozatal előtti, fázis II-III. vizsgálatokból származó adatok elemzésén alapulnak, és 18 placebo-kontrollos, körülbelül 5000, vareniklinnel kezelt beteggel végzett, forgalomba hozatal előtti, illetve utáni vizsgálat összesített adatai alapján lettek frissítve.

A kiindulási titrálási időszakot követően az ajánlott, napi kétszer 1 mg dózissal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény az émelygés volt (28,6%). Az esetek többségében az émelygés a kezelés korai időszakában jelentkezett enyhe vagy közepesen súlyos jelleggel, és ritkán vezetett a kezelés felfüggesztéséhez.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerinti csoportosításban minden olyan mellékhatás szerepel, amely a placebocsoportban megfigyeltnél nagyobb incidenciával fordult elő (nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$)). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer-mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	nasopharyngitis
Gyakori	bronchitis, sinusitis
Nem gyakori	gombafertőzés, vírusfertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	csökkent vérlemezkeszám
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	testtömeg-gyarapodás, csökkent étvágy, fokozott étvágy
Nem gyakori	hyperglykaemia
Ritka	diabetes mellitus, polydipsia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	különös álmok, álmatlanság
Nem gyakori	öngyilkossági gondolatok, agresszió, pánikreakció, gondolkodási zavar, nyugtalanság, hangulatingadozások, depresszió*, szorongás*, hallucináció*, fokozott libidó, csökkent libidó
Ritka	pszichózis, somnambulismus, kóros viselkedés, dysphoria, gondolkodás meglassulása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	aluszékonyság, szédülés, ízérzés zavara
Nem gyakori	görcsroham, remegés, letargia, hypaesthesia
Ritka	cerebrovascularis esemény, izomhipertónia, dysarthria, koordinációs zavar, csökkent ízérzés, cirkadián ritmus felborulásával összefüggő alvászavar
Nem ismert	átmeneti eszméletvesztés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	conjunctivitis, szemfájdalom
Ritka	scotoma, sclera elszíneződés, mydriasis, photophobia, myopia, fokozott könnytermelődés

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer-mellékhatások
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	fülzúgás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, tachycardia, palpitatio, szívfrekvencia megemelkedése
Ritka	pitvarfibrilláció, ST-depresszió az EKG-n, T-hullám-amplitúdó csökkenése az EKG-n
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	vérnyomás emelkedés, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	dyspnoea, köhögés
Nem gyakori	felső légúti gyulladás, pangás a légútakban, dysphonia, allergiás rhinitis, torokirritáció, pangó melléküregek, felső légúti köhögés szindróma, orrfolyás
Ritka	gégefájdalom, horkolás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	émelygés
Gyakori	gastrooesophagealis refluxbetegség, hányás, székrekedés, hasmenés, puffadás, hasi fájdalom, fogfájás, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság
Nem gyakori	haematochesia, gastritis, székelési szokások megváltozása, eructatio, aphtás stomatitis, ínyfájdalom
Ritka	haematemesis, rendellenes széklet, lepedékes nyelv
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	kiütés, pruritus
Nem gyakori	erythema, acne, hyperhydrosis, éjszakai verítékezés
Ritka	súlyos bőrreakciók, köztük Stevens-Johnson-szindróma és erythema multiforme, angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	arthralgia, myalgia, hátfájás
Nem gyakori	izomgörcsök, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Ritka	ízületi merevség, costochondritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	pollakisuria, nocturia,
Ritka	glycosuria, polyuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	menorrhagia
Ritka	hüvelyfolyás, szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	mellkasi fájdalom, fáradtságérzet
Nem gyakori	mellkasi diszkomfortérzet, influenzaszerű betegség, pyrexia, asthenia, rossz közérzet
Ritka	hideg érzet, ciszta
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	kóros májfunkciós eredmények
Nem gyakori	kóros ondivizsgálati eredmény, emelkedett C-reaktívprotein-szint, csökkent vércalciumszint
*A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses kohorsz vizsgálat alapján becsült gyakoriságok.	

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A forgalomba hozatalt megelőzően végzett klinikai vizsgálatok során túladagolásról nem számoltak be.

Túladagolás esetén, szükség szerint a szokásos szupportív kezeléseket kell elvégezni.

A vareniklinről kimutatták, hogy végstádiumú vesebetegség esetén dializálható (lásd 5.2 pont), de nincs tapasztalat a túladagolást követő dialízissel kapcsolatban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei; Addiktív zavarokban használt gyógyszerek; Nikotinfüggőségben használt gyógyszerek, ATC kód: N07BA03

Hatásmechanizmus

A vareniklin nagy affinitással és szelektivitással kötődik az $\alpha 4\beta 2$ neuronális nikotinerger acetilkolin receptorokhoz, ahol parciális agonista hatást fejt ki, vagyis olyan hatóanyag, amelynek a nikotinhoz képest alacsonyabb intrinszik agonista aktivitása van, és a nikotin jelenlétében antagonistát fejt ki.

In vitro elektrofiziológiai és *in vivo* neurokémiai tanulmányokban kimutatták, hogy a vareniklin az $\alpha 4\beta 2$ neuronális, nikotinerger acetilkolin-receptorokhoz kötődik, és serkenti a receptor által közvetített aktivitást, de a nikotinhoz képest lényegesen alacsonyabb szinten. A nikotin kompetitív módon kötődik ugyanahhoz a humán $\alpha 4\beta 2$ nAChR kötőhelyhez, amelyhez a vareniklin is, de ez utóbbi nagyobb affinitással. Ezáltal a vareniklin hatékonyan képes gátolni a nikotinnak azt a képességét, hogy teljes mértékben aktiválja a $\alpha 4\beta 2$ receptorokat és a mezolimbikus dopamin rendszert, azt a neuronális mechanizmust, amely a dohányzás során tapasztalt pozitív megerősítés és „jutalom” alapját képezi. A vareniklin nagyon szelektív, és intenzívebben kötődik az $\alpha 4\beta 2$ receptor altípushoz ($K_i = 0,15$ nM), mint más, gyakori nikotinerger receptorokhoz ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) vagy a nem nikotinerger-receptorokhoz és transzporterekhez ($K_i > 1$ μ M, kivéve a 5-HT₃ receptorokat: $K_i = 350$ nM).

Farmakodinámiás hatások

A CHAMPIX hatásossága a dohányzás abbahagyásában a parciális $\alpha 4\beta 2$ nikotinerger-receptor agonista aktivitásból ered. Az ezen receptorhoz történő kötődés elégséges a nikotin utáni vágy és a megvonás tüneteit mérséklő hatás (agonista aktivitás) kiváltására, míg ezzel párhuzamosan, a nikotin $\alpha 4\beta 2$ -receptorokhoz kötődésének megakadályozásával (antagonista aktivitás) a dohányzással járó „jutalmat” és pozitív megerősítő hatásokat csökkenti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dohányzástól való leszokást elősegítő terápiák nagyobb valószínűséggel vezetnek sikerre olyan betegeknél, akik motiváltak a dohányzás abbahagyásában, és akik további tanácsadásban és támogatásban részesülnek.

A CHAMPIX dohányzás abbahagyásában mutatott hatásosságát 3 klinikai vizsgálatban bizonyították, melyet krónikus dohányzók (napi ≥ 10 cigaretta) körében végeztek. Kétezer-hatszázötvenkilenc (2619) beteg szedett napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (melyet az első héten titráltak), míg 669 beteg napi kétszer 150 mg (szintén feltitrált) bupropiont és 684 beteg placebót kapott.

Összehasonlító klinikai vizsgálatok

Két, azonos, kettős vak klinikai vizsgálat hasonlította össze prospektíven a CHAMPIX (napi kétszer 1 mg), a nyújtott hatású bupropion (napi kétszer 150 mg) és a placebo hatásosságát a dohányzás abbahagyásában. Ezekben az 52 hetes időtartamú vizsgálatokban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 40 hetes kezelésmentes időszak követett.

A két vizsgálat primer végpontja a szén-monoxid (CO)-szint mérésével igazolt, 4 hetes folyamatos absztinenciaráta (4W-CQC) volt a 9. héttől a 12. hét végéig. A CHAMPIX elsődleges végpontja statisztikai előnyt bizonyított a bupropionnal és a placebóval szemben.

A 40 hetes kezelésmentes időszakot követően a kiemelt másodlagos végpont mindkét vizsgálatban az 52. héten értékelt folyamatos absztinenciaráta (Continuous Abstinence Rate, CA) volt, mely definíciója szerint azon összes kezelt személyek arányát jelentette, akik nem dohányoztak (egyetlen szippantást sem) a 9. hét elejétől az 52. hét végéig, és az általuk kilélegzett levegő CO-szintje nem volt > 10 ppm.

A két vizsgálat 4W-CQR (9. héttől a 12. hét végéig) és CA rátáit (a 9. héttől az 52. hét végéig) az alábbi táblázat mutatja:

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

A dohányzás utáni vágyat, megvonási tüneteket és pozitív megerősítő hatásokat jelentő betegek

Az 1. és a 2. vizsgálatban az aktív kezelési fázisban a dohányzás utáni vágy és a megvonási tünetek a placebohoz képest szignifikánsan csökkentek a CHAMPIX csoportba randomizált betegek körében. A CHAMPIX a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a dohányzás pozitív megerősítő hatásait is, amely a kezelés során dohányzó betegekben fenntartja a dohányzás szokását. A vareniklin hatását a dohányzás utáni vágyra, a megvonási tünetekre és a megerősítő hatásokra nem mérték a kezelésmentes, hosszútávú követési fázisban.

Az absztinencia fenntartásának vizsgálata

A harmadik vizsgálat egy kiegészítő, 12 hetes CHAMPIX-terápiának absztinencia fenntartásában mutatott előnyét értékelte. Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegek (n = 1927) nyílt elrendezésben, 12 héten át, napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot kaptak. A 12. héten a dohányzást abbahagyó betegeket két csoportba randomizálták, az egyik csoport (napi kétszer 1 mg) CHAMPIX-ot, míg a másik placebót szedett további 12 héten át a vizsgálat teljes, 52 hetes időtartamában.

A vizsgálat elsődleges végpontja a CO-szint méréssel igazolt, a 13-24. kezelési hetek közötti folyamatos absztinenciaráta volt a kettős-vak fázisban. Egy jelentős másodlagos végpont a 13-52. hét folyamatos absztinenciaráta (CA) volt.

Ez a vizsgálat a placebohoz képest igazolta a napi kétszer 1 mg CHAMPIX további 12 hetes alkalmazásának előnyét a dohányzásról való leszokás fenntartásában; a kezelés placebóval szembeni előnye a folyamatos absztinenciarátaban az 52 hét alatt végig fennmaradt (esélyhányados = 1,35, p = 0,0126). A legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciájának összehasonlítása

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Különbség (CI 95%)	Esélyhányados (CI 95%)
CA* 13–24. hét	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3, 15)
CA* 13–52. hét	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1, 70)

*CA: Folyamatos absztinenciárata

Jelenleg korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a CHAMPIX fekete populációban történő alkalmazását illetően a klinikai hatékonyság megállapításához.

Az 1–5. héten belüli flexibilis abbahagyási dátum

A vareniklin hatékonyságát és biztonságosságát olyan dohányosoknál értékelték, akik az abbahagyás dátumaként a kezelés 1. és 5. hete közötti időpontot választhatták. Ebben a 24 hetes időtartamú vizsgálatban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 12 hetes kezelésmentes követési időszak követett. A 4 hetes folyamatos leszokási ráta (4W CQR) (a 9. héttől a 12. hét végéig) a vareniklin esetén 53,9%, a placebokaron 19,4% volt (különbség = 34,5%, 95% CI: 27,0% – 42,0%), és a folyamatos absztinenciárata (CA) a 9. héttől a 24. hétig 35,2% (vareniklin) vs. 12,7% (placebo) volt (különbség = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Azoknak a betegek, akik 1-2 héten belül nem akarták vagy nem tudták kitűzni az abbahagyás tervezett dátumát, felajánlható volt, hogy a kezelés elkezdését követő 5 héten belül választhatják meg az egyéni abbahagyási dátumot.

Újbóli CHAMPIX-kezelésben részesült betegek vizsgálata:

A CHAMPIX-ot egy kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 494 beteg részvételével, akik a CHAMPIX segítségével már megpróbálták leszokni a dohányzásról, de vagy nem sikerült nekik, vagy a kezelés után visszaestek. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél aggasztó nemkívánatos esemény jelentkezett a korábbi kezelés során. A betegeket a 12 hetes kezelésre 1:1 arányban véletlenszerűen a napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot szedő (n=249) vagy a placebo-t szedő csoportba (n=245) osztották be, és a kezelés után még legfeljebb 40 héten át nyomon követték őket. A vizsgálatba beválasztott betegek a jelen vizsgálat előtt legalább három hónappal korábban már megpróbálták leszokni a dohányzásról a CHAMPIX segítségével (legalább kéthetes teljes kezelési időtartammal), és már legalább négy hete dohányoztak.

A CHAMPIX-szal kezelt betegek esetében a CO-szint méréssel igazolt absztinenciárata magasabb volt a 9. és a 12. hét között, és a 9. és az 52. hét között is. A legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciájának összehasonlítása

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Esélyhányados (95% CI), p érték
CA* 9-12. hét	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55) p<0,0001
CA* 9-52. hét	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41) p<0,0001

*CA: Folyamatos absztinenciárata

A dohányzásról való leszokás fokozatos módszere

A CHAMPIX-ot egy 52 hetes, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 1510 olyan beteg részvételével, akik nem voltak képesek, vagy hajlandók leszokni a dohányzásról 4 hét alatt, viszont szerették volna fokozatosan csökkenteni a dohányzást egy 12 hetes időszak alatt, melynek végére teljesen abbahagyják a dohányzást. A betegek randomizáltan napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (n = 760) vagy placebót (n = 750) kaptak 24 hétig, majd a kezelést követően az 52. hétig megfigyelték őket. A betegeket arra utasították, hogy a kezelés első négy hetének végére legalább 50%-kal csökkentsék a naponta elszívott cigaretták számát, majd további 50%-os csökkenést érjenek el a kezelés 4. hetétől a 8. hétig azzal a céllal, hogy a 12. hét végére elérjék a teljes absztinenciát. A kezdeti 12 hetes csökkentési fázis után a betegek újabb 12 hétig kapták a kezelést. A CHAMPIX-kezelésben

részesült betegek a placebohoz képest szignifikánsan magasabb folyamatos absztinenciárátát (CA) értek el, a legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciárátájának összehasonlítása

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

*CA: Folyamatos absztinenciárata

Ebben a vizsgálatban a CHAMPIX biztonságossági profilja megfelelt a forgalomba hozatal előtti vizsgálatokban megfigyeltnek.

Cardiovascularis betegségben szenvedő betegek

A CHAMPIX-ot egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték stabil, legalább 2 hónapja diagnosztizált cardiovascularis betegségben (nem hypertonia, vagy hypertonia mellett jelentkező egyéb betegség) szenvedő betegeknél. A betegek 12 héten keresztül random módon kaptak napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (n = 353) vagy placebót (n = 350), majd a kezelést követően 40 hétig megfigyelték őket. A 4 hetes folyamatos leszokási ráta (CQR) a vareniklin esetén 47,3%, a placebokaron 14,3% volt, és a folyamatos absztinenciárata (CA) a 9. héttől az 52. hétig 19,8% (vareniklin) vs. 7,4% (placebo) volt.

A haláleseteket és a súlyos cardiovascularis eseményeket egy független bizottság értékelt. A következő értékelt események $\geq 1\%$ gyakorisággal fordultak elő mindkét vizsgálati csoportban a vizsgálat idején (vagy a kezelés utáni 30 napos időszakban): nem halálos kimenetelű myocardialis infarktus (1,1% a CHAMPIX-szal kezelt vs. 0,3% a placebocsoportban), angina pectoris miatti kórházi kezelés (0,6% vs. 1,1%). A kezelés utáni 52. hétig tartó megfigyelés során a vizsgált esetek közé tartozott a coronaria revascularizáció szükségessége (2,0% vs. 0,6%), hospitalizáció angina pectoris miatt (1,7% vs. 1,1%), és újonnan diagnosztizált perifériális érbetegség (PVD), illetve PVD eljárásra történő felvétel (1,4% vs. 0,6%). Néhány beteg, akiknél coronaria revascularizációra volt szükség, az eljárás során a nem halálos kimenetelű MI kezelése és angina miatti hospitalizáció részeként esett át. Az 52 hetes vizsgálat alatt cardiovascularis halál a CHAMPIX-karon a betegek 0,3%-ánál és a placebokaron a betegek 0,6%-ánál fordult elő.

7002 beteggel (4190 CHAMPIX, 2812 placebo) folytatott, 12 hetes vagy annál hosszabb kezelési időtartamú, 15 klinikai vizsgálat metaanalízisét végezték el, hogy szisztematikusan felmérjék a CHAMPIX cardiovascularis biztonságosságát. A fent leírt, stabil cardiovascularis betegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatot is belevették a metaanalízisbe.

A legfontosabb cardiovascularis biztonságossági analízis magában foglalta a jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményeknek (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]), mint cardiovascularis halálozás, nem halálos myocardialis infarctus és nem halálos stroke, mint összetett végpontnak az előfordulását és időbeli megjelenését. Ezeket a végpont részét képező eseményeket egy, a vizsgálatot nem ismerő, független bizottság határozta meg. Összességében, kisszámú MACE esemény fordult elő a metaanalízis részét képező vizsgálatok során a kezelés alatt (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Továbbá, kisszámú MACE esemény fordult elő a kezelést követő 30 napon belül (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

A metaanalízis azt mutatta, hogy a CHAMPIX-expozíció a kezelés alatt a betegeknél 2,83-as (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-10,55; p = 0,12) és a kezelést követő 30 napon belül 1,95-ös (95%-os konfidencia intervallum: 0,79-4,82, p = 0,15) relatív házárdot eredményezett a MACE eseményekre nézve. Ez megegyezik a MACE események becsült emelkedésével (6,5 MACE esemény/1000 betegév és 6,3 MACE esemény/1000 betegév az expozíciónak megfelelően). A MACE események relatív házárda magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a dohányzáson kívül más cardiovascularis kockázati tényezők is jelen voltak, mint azoknál a betegeknél, akiknél a dohányzáson kívül más cardiovascularis kockázati tényezők nem voltak jelen. A placebokarokkal összehasonlítva a

CHAMPIX-karokon azonos volt az összmortalitás (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) és a cardiovascularis mortalitás (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) aránya.

Cardiovascularis biztonságossági értékelési vizsgálat pozitív és negatív pszichiátriai anamnézisű betegek körében

A CHAMPIX cardiovascularis (CV) biztonságosságát először egy parent vizsgálatban (lásd 5.1 pont – „*Neuropszichiátriai biztonságosság*”) értékelték olyan betegek közreműködésével, akik kórelőzménye a pszichiátriai betegségek tekintetében pozitív vagy negatív volt, majd ennek kezelés nélküli kiterjesztésében, a cardiovascularis biztonságossági értékelési vizsgálatban. Ez utóbbiba a parent vizsgálatot (n = 8058) teljesítő 6293 beteg közül 4595-öt vontak be, és követtek 52 héten át. A parent vizsgálatban kezelt összes beteg közül 1749-nél (21,7%) állt fenn a Framingham-pontszám szerinti közepes CV-kockázat, és 644-nél (8,0%) magas CV-kockázat.

Az elsődleges CV végpont a MACE (major nemkívánatos cardiovascularis esemény) incidenciája volt, amelybe meghatározása szerint a kezelés alatt bekövetkező cardiovascularis okú halál, nem halálos myocardialis infarktus és nem halálos stroke tartozott bele. A haláleseteket és a cardiovascularis eseményeket független, a besorolást nem ismerő bizottság minősítette.

Az alábbi táblázat mutatja a MACE incidenciáját és a placebohoz viszonyított házárd arányt az összes kezelési csoportra a kezelés alatt, összesítve a kezelés alatt plusz 30 napig, valamint a teljes vizsgálat alatt, annak végéig.

	CHAMPIX n = 2016	Bupropion n = 2006	NRT n = 2022	Placebo n = 2014
<i>Kezelés közben</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Kezelés alatt plusz 30 napig</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Házárdarány (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>A teljes vizsgálat alatt, annak végéig</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

A CHAMPIX, bupropion és nikotinpótló terápia alkalmazása nem állt összefüggésben a nemkívánatos CV események megnövekedett kockázatával a legfeljebb 12 hétig kezelt és legfeljebb 1 évig követett dohányosoknál a placeboval összehasonlítva, azonban a bekövetkezett események viszonylag alacsony száma miatt az összefüggés nem zárható ki teljesen.

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek

A CHAMPIX (1 mg naponta kétszer) dohányzásról való leszokásban mutatott hatásosságát és biztonságosságát enyhe, közepesen súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban igazolták. Ebben az 52 hetes időtartamú vizsgálatban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 40 hetes kezelésmentes követési időszak követett. A vizsgálat elsődleges végpontja a CO-szint méréssel igazolt, a 9. héttől a 12. hét végéig tartó, 4 hetes folyamatos leszokási ráta (4W CQR) volt, egy jelentős másodlagos végpont pedig a 9. héttől az 52. hét végéig tartó folyamatos absztinencia (CA) volt. A vareniklin biztonságossági profilja, beleértve a tüdőgyógyászati biztonságosságot is, hasonló volt az átlagpopulációban végzett egyéb vizsgálatokban jelentetthez. A 4W CQR- (a 9. héttől a 12. hét végéig) és a CA-ráta (a 9. héttől az 52. hét végéig) eredményeit az alábbi táblázat mutatja:

	4W CQR	CA 9-52. hét
CHAMPIX (n = 248)	42,3%	18,5%
placebo (n = 251)	8,8%	5,6%
Esélyhányados (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Olyan betegekkel végzett vizsgálat, akiknek a kórelőzményében major depressziós epizód szerepel:

A vareniklin hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban 525, olyan betegnél igazolták, akiknél az elmúlt két év kórelőzményében major depresszió szerepelt, vagy aktuálisan stabil kezelés alatt állnak. A leszokási arány ebben a populációban az átlagpopulációban jelentetthez hasonló volt. A folyamatos absztinenciaráta a 9-12. hét között a variniklinnel kezelt csoportban 35,9% volt a placebo csoport 15,6%-ával szemben (esélyhányados = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) és a 9-52. hét között sorrendben 20,3% a 10,4%-kal szemben (esélyhányados = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a vareniklin szedő betegek esetében a következők voltak: hányinger (27,0% vs. 10,4% a placebo csoportban), fejfájás (16,8% vs. 11,2%), különös álmok (11,3% vs. 8,2%), álmatlanság (10,9% vs. 4,8%) és ingerlékenység (10,9% vs. 8,2%). A vizsgálat során a pszichiátriai skálák nem mutattak különbséget a vareniklin- és a placebo csoport között, és összességében nem jelezték a depresszió vagy más pszichiátriai tünetek romlását egyik kezelési csoportban sem.

Stabil állapotú, schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat:

A vareniklin biztonságosságát és tolerabilitását egy, 128 dohányzó, stabil állapotú, schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő, antipszichotikus kezelésben részesülő beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték. A betegeket 2:1 arányban randomizálták vareniklinre (naponta kétszer 1 mg) vagy placeboóra, 12 hétre, amit egy 12 hetes kezelésmentes követési időszak követett.

A leggyakoribb mellékhatások a vareniklin szedő betegeknél az émelygés (23,8% vs. 14,0% a placebo esetében), fejfájás (10,7% vs. 18,6% a placebo esetében) és hányás (10,7% vs. 9,3% a placebo esetében) voltak. A jelentett neuropszichiátriai nemkívánatos események közül az álmatlanság volt az egyetlen, $\geq 5\%$ gyakorisággal jelentett mellékhatás mindkét kezelési csoportban, ami magasabb arányban jelentkezett a vareniklin-, mint a placebo csoportban (9,5% vs. 4,7%).

Összességében a pszichiátriai skálákkal mérve egyik kezelési csoportban sem súlyosbodott a schizofrenia, és összességében nem volt változás az extrapiramidális tünetekben. A vareniklin csoportban nagyobb arányban jelentettek a betegek öngyilkossági gondolatokat és magatartást a bevonás előtt (az egész élettartamra terjedő kórelőzmény) és az aktív kezelési időszak befejezése után (a kezelés befejezését követő 33-85. nap), mint a placebo csoportban. Az aktív kezelési időszak alatt az öngyilkossággal kapcsolatos események incidenciája hasonló volt a vareniklin- (11%) és a placebo csoportban (9,3%). Azon vareniklinnel kezelt betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossággal kapcsolatos események fordultak elő, változatlan volt az aktív kezelési szakaszban a kezelést követő fázishoz képest. A placebo csoportban ez a százalékos arány alacsonyabb volt a kezelést követő fázisban. Noha nem fordult elő befejezett öngyilkosság, egy olyan vareniklinnel kezelt beteg megkísérelte az öngyilkosságot, akinek az egész addigi élete alatt a kórelőzményében több hasonló öngyilkossági kísérlet szerepelt. Az ebből az egyetlen dohányzástól való leszokás vizsgálatból származó korlátozott számú adat nem elegendő schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő betegek vonatkozó definitív következtetések levonására.

Neuropszichiátriai biztonságossági vizsgálat, amelyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség, másrészt olyan betegek vettek részt, akiknél nem szerepelt pszichiátriai betegség a kórelőzményben:

A vareniklin egy randomizált, kettős vak, aktív és placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, melyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség (pszichiátriai kohorsz, n = 4074) másrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt pszichiátriai betegség (nem pszichiátriai kohorsz, n = 3984). A 18-75 év közötti, naponta 10 vagy több szál cigarettát elszívó vizsgálati alanyokat 1:1:1 arányban randomizálták naponta kétszer 1 mg vareniklin, naponta kétszer 150 mg, késleltetett hatóanyagleadású bupropion, 21 mg/nap adagolásban adott, és fokozatosan csökkentett adagú nikotinpótló terápiás

(NRT) tapaszt, vagy placebo kezelési karra. A kezelési periódus 12 hétig tartott, melyet követően további 12 hétig követték őket.

Az elsődleges biztonságossági végpont összetett végpont volt, a következő neuropszichiátriai (NPS) nemkívánatos eseményekből tevődött össze: súlyos szorongásos epizód, depresszió, abnormális érzetek, illetve ellenségesség súlyos mértékű előfordulásai és/vagy nyugtalanság, agresszió, téveszmék, hallucinációk, gyilkossági gondolatok, mánia, pánik, paranoia, pszichózis, öngyilkossági gondolatok, suicid magatartás vagy befejezett öngyilkosság.

Az alábbi táblázat mutatja be a **nem pszichiátriai kohorsz**nál az összetett neuropszichiátriai nemkívánatos esemény – mint elsődleges biztonságossági végpont – előfordulási gyakoriságát kezelési csoportonként, illetve a placebohoz viszonyított kockázati különbséget (RD, risk difference, 95%-os konfidencia intervallum, 95%-os CI).

Ezen felül a táblázat a súlyos intenzitású, összetett neuropszichiátriai (NPS) nemkívánatos esemény végpont részhalmozát mutatja:

	Nem pszichiátriai kohorsz n = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Kezelt betegek száma	990	989	1006	999
Összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Kockázati különbség a placebohoz viszonyítva (95%-os CI)	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Súlyos intenzitású összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS = neuropszichiátriai; NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

Az összetett végpontban szereplő események előfordulási gyakorisága alacsony volt az összes aktív kezelési csoportban, és a placebohoz viszonyítva hasonló vagy kisebb volt. A placeboval összehasonlítva a vareniklin, a bupropion és a nikotinpótló terápia alkalmazása mellett a nem pszichiátriai kohorszban nem emelkedett szignifikánsan a neuropszichiátriai nemkívánatos események, mint összetett elsődleges végpont kockázata (a 95%-os konfidencia intervallum (CI) tartománya nulla alatt volt, illetve azt is magában foglalta).

Az olyan betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossági gondolatok és/vagy öngyilkos magatartás lépett fel az „Az öngyilkosság kockázatának súlyosságát értékelő Columbia-féle skála” (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) alapján hasonló volt a vareniklint, illetve a placebo-t kapott csoportok között a kezelés alatt és a kezelés nélküli követési időszakban, amint azt az alábbi táblázat mutatja:

	Nem pszichiátriai kohorsz n = 3984			
	Vareniklin n = 990 n (%)	Bupropion n = 989 n (%)	NRT n = 1006 n (%)	Placebo n = 999 n (%)
Kezelés során				
Értékelték száma	988	983	996	995
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Öngyilkos magatartás	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Követés során				
Értékelték száma	807	816	800	805
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Öngyilkos magatartás	0	1 (0,1)	0	0
Öngyilkossági gondolatok	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinpótló terápiás tapasz

Egy véghezvitt öngyilkosság fordult elő, amely kezelés közben történt egy placebóval kezelt betegnél a nem pszichiátriai csoportban.

Az alábbi táblázat mutatja be az összetett neuropszichiátriai nemkívánatos esemény – mint elsődleges biztonságossági végpont – előfordulási gyakoriságát a **pszichiátriai kohorsz**nál kezelési csoportonként, illetve a placebóhoz viszonyított kockázati különbséget (RD, risk difference, 95%-os konfidencia intervallum, 95% CI).

Ezen felül a táblázat a súlyos intenzitású összetett nemkívánatos neuropszichiátriai (NPS) esemény végpont részhalmozát mutatja:

	Pszichiátriai kohorsz n = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Kezelt betegek száma	1026	1017	1016	1015
Összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Kockázati különbség a placebohoz viszonyítva (95% CI)	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Az összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%):				
Szorongás ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depresszió ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Abnormális érzet ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Ellenségesség ^a	0	0	0	0
Nyugtalanág ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agresszió ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Téveszmék ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Hallucinációk ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Gyilkos gondolatok ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Mánia ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Pánik ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Pszichózis ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Öngyilkos magatartás ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Véghezvitt öngyilkosság ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
A súlyos intenzitású összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS: neuropszichiátriai; ^afokozat = súlyos intenzitású nemkívánatos esemény; ^bfokozat = közepesen súlyos és súlyos intenzitású nemkívánatos esemény; NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

Több eseményről számoltak be a **pszichiátriai kohorszba** sorolt betegeknél a kezelési csoportok mindegyikében, mint a nem pszichiátriai kohorszban, az összetett végpontba tartozó események előfordulási gyakorisága magasabb volt minden egyes aktív kezelést kapott csoportban, mint a placebo esetén. Mindemellett a vareniklin, a bupropion és a nikotinpótló terápia alkalmazása a pszichiátriai kohorszban sem járt az összetett elsődleges végpontban szereplő neuropszichiátriai nemkívánatos események szignifikánsan emelkedett kockázatával a placeboval összehasonlítva (a 95%-os konfidencia intervallum (CI) tartománya magában foglalta a nullát).

A pszichiátriai kohorszban az olyan betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossági gondolatok és/vagy öngyilkos magatartás lépett fel az „Az öngyilkosság kockázatának súlyosságát értékelő Columbia-féle skála” (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) alapján, hasonló volt a vareniklint, illetve a placebót kapott csoportok között a kezelés alatt és a kezelés nélküli követési időszakban, amint azt az alábbi táblázat mutatja:

	Pszichiátriai kohorsz n = 4074			
	Vareniklin n = 1026 n (%)	Bupropion n = 1017 n (%)	NRT n = 1016 n (%)	Placebo n = 1015 n (%)
Kezelés során				
Értékelték száma	1017	1012	1006	1006
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Öngyilkos magatartás	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Öngyilkossági gondolatok	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Utánkövetés során				
Értékelték száma	833	836	824	791
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Öngyilkos magatartás	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

A pszichiátriai csoportban nem fordult elő véghezvitt öngyilkosság.

A leggyakrabban jelentett nemkívánatos események a vareniklinnel kezelt betegeknél ebben a vizsgálatban hasonlítottak a forgalomba hozatalt megelőzően lefolytatott vizsgálatokban megfigyeltekhez.

Mindkét kohorszban a vareniklin kezelés superioritása statisztikailag is igazolódott a CO-szint mérésével igazolt absztinencia tekintetében a vizsgálat 9-12. hetében és a 9-24. hetében a bupropionnal, nikotintapasszal és placebóval kezelt vizsgálati alanyokkal összehasonlítva (lásd az alábbi táblázatot).

A legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

	Nem pszichiátriai kohorsz	Pszichiátriai kohorsz
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
A kezelések összehasonlítása: esélyhányados (95% CI), p-érték		
Vareniklin a placebohoz viszonyítva	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropion a placebohoz viszonyítva	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT a placebohoz viszonyítva	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniklin a bupropionhoz viszonyítva	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniklin a NRT-hoz viszonyítva	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
A kezelések összehasonlítása: esélyhányados (95% CI), p-érték		
Vareniklin a placebohoz viszonyítva	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion a placebohoz viszonyítva	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT a placebohoz viszonyítva	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniklin a bupropionhoz viszonyítva	1,49 (1,20, 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniklin a NRT-hoz viszonyítva	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = a folyamatos absztinencia aránya (continuous abstinence rate); CI = konfidencia intervallum; NRT = nikotinpótló terápiás tapasz

Neuropszichiátriai biztonságossági metaanalízisek és megfigyeléses vizsgálatok:

Klinikai vizsgálatokból származó adatok elemzése nem igazolta, hogy a vareniklin a placebohoz képest növelné a súlyos neuropszichiátriai események kockázatát. Független megfigyeléses vizsgálatok sem támasztották alá továbbá, hogy a vareniklinnel kezelt betegek esetében magasabb lenne a súlyos neuropszichiátriai események kockázata, mint a nikotinpótló terápiában részesülő (NPT) vagy a bupropionnal kezelt betegek esetében.

A kezelés abbahagyása:

A mellékhatások miatt a kezelést abbahagyók aránya a vareniklint szedők körében 11,4%, míg a placebo szedők esetében 9,7% volt. Ebben a csoportban a vareniklinnel kezelt betegek körében a leggyakoribb mellékhatásokra a következő abbahagyási arányok voltak jellemzőek: émelygés (2,7% vs. 0,6% a placebo csoportban), fejfájás (0,6% vs. 1,0% a placebo csoportban), álmatlanság (1,3% vs. 1,2% a placebo csoportban) és különös álmok (0,2% vs. 0,2% a placebo csoportban).

Klinikai vizsgálatok elemzése:

5 randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, 1907 betegen végzett (1130 vareniklin, 777 placebo), vizsgálat metaanalízisét végezték el azzal a céllal, hogy felmérjék az öngyilkossági gondolatokat és magatartást a Columbia – öngyilkosság súlyossági értékelő skála (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) szerint. Ez a metaanalízis tartalmazott egy olyan vizsgálatot (n = 127), amelyben a betegek kórtörténetében schizofrenia vagy schizoaffektív zavar szerepelt, továbbá tartalmazott egy

olyan vizsgálatot is (n = 525), amelyben a betegek kórtörténetében depresszió szerepelt. Az eredmények azt mutatták, hogy nem volt növekedés az öngyilkos gondolatok és/vagy magatartás incidenciájában a vareniklinel kezelt betegek esetében a placebóval kezelt betegekhez képest, amint az alábbi táblázat mutatja. Az öngyilkossági gondolatokról vagy magatartásról beszámoló 55 beteg közül 48 beteg (24 vareniklin, 24 placebo) ebben az előbb külön megnevezett két vizsgálatban vett részt. A másik három vizsgálatban csupán kevés beteg számolt be ilyen eseményről (4 vareniklin, 3 placebo).

Öngyilkossági gondolatokról vagy magatartásról (C-SSRS szerint) beszámoló betegek száma és kockázati hányadosa, 5 klinikai vizsgálat metaanalízise alapján (vareniklin vs. placebo):

	Vareniklin (n = 1130)	Placebo (n = 777)
Öngyilkossági gondolatokról és/vagy magatartásról beszámoló betegek száma* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expozíciós betegév	325	217
Kockázati hányados # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Közülük mindkét kezelési karban egy-egy beteg számolt be öngyilkos magatartásról

** A kezelés után legfeljebb 30 napon belül eseményt átélő betegek száma; a %-értékek nincsenek vizsgálat szerint súlyozva

Az incidenciaráta kockázati hányadosa 100 betegévenként

18 kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat metaanalízisét végezték el a vareniklin neuropszichiátriai biztonságosságának értékelésére. Ezek között a vizsgálatok között volt a C-SSRS-t alkalmazó fent leírt 5 vizsgálat is; a teljes betegszám 8521 volt (5072 vareniklin, 3449 placebo), a betegek közül néhányánál pszichiátriai állapotok álltak fenn. Az eredmények a kombinált neuropszichiátriai mellékhatások tekintetében (leszámítva az alvászavarokat) hasonló incidenciát mutattak a vareniklinel, mint a placebóval kezelt betegek esetében, a kockázati hányados értéke 1,01 volt (95% CI: 0,89–1,15). Ezen 18 vizsgálat összesített adatai a pszichiátriai események önálló kategóriáit tekintve hasonló incidenciát mutattak a vareniklinel és a placebóval kezelt betegek esetében. Az alábbi táblázat bemutatja azokat a leggyakrabban ($\geq 1\%$) jelentett mellékhatás-kategóriákat, amelyek a pszichiátriai biztonságossággal kapcsolatosak, leszámítva az alvászavarokat és alvási rendellenességeket.

A betegek legalább 1%-ánál jelentkező pszichiátriai mellékhatások, 18 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján:

	Vareniklin (n = 5072)	Placebo (n = 3449)
Szorongásos zavarok és tünetek	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressziós hangulati zavarok és rendellenességek	179 (3,5)	108 (3,1)
Hangulatzavarok és rendellenességek m.n.o.*	116 (2,3)	53 (1,5)

* m.n.o. = máshova nem osztályozott

A számok (százalékok) azt jelzik, hogy hány beteg számolt be az eseményről

Megfigyeléses vizsgálatok

Négy megfigyeléses vizsgálatban, amelyek mindegyike 10 000–30 000 vareniklint szedő beteget tartalmazott a korrigált elemzésben, hasonlították össze a súlyos neuropszichiátria események – beleértve a neuropszichiátriai hospitalizációkat, a halálos és nem halálos kimenetelű önsértést is – kockázatát a vareniklint szedő betegek és a nikotinpótló terápiában vagy bupropion-kezelésben részesülő betegek esetében. Mindegyik vizsgálat retrospektív kohorsz vizsgálat volt, és a betegek egy részének kórtörténetében pszichiátriai esemény is szerepelt. Minden vizsgálatban statisztikai módszereket alkalmaztak a zavaró tényezők korrigálására, beleértve a vareniklin felírását egészségesebb betegek számára, de az eredményekben maradhettek zavaró tényezők.

A vizsgálatok közül két vizsgálat nem talált különbséget a neuropszichiátriai hospitalizációk kockázatában a vareniklint szedő betegek és a nikotintapaszt használó betegek között (relatív házard: 1,14; 95% CI: 0,56–2,34 az első vizsgálatban, és 0,76; 95% CI: 0,40–1,46 a második vizsgálatban). Ebben a két vizsgálatban a különbségek kimutatásának statisztikai ereje korlátozott volt. A harmadik vizsgálat nem mutatott ki különbséget a sürgősségi osztályon történő megjelenés, illetve fekvőbeteg-

ellátás során diagnosztizált pszichiátriai mellékhatások kockázatában a vareniklint szedő betegek és a bupropionnal kezelt betegek között (relatív hazard: 0,85; 95% CI: 0,55–1,30). A forgalomba hozatalt követő beszámolók szerint a bupropion használata neuropszichiátriai mellékhatásokkal járhat.

A negyedik vizsgálat nem mutatott ki bizonyítékot arra, hogy a halálos és nem halálos kimenetelű önsértés kockázata magasabb lenne a vareniklint szedő betegek körében, mint a nikotinpótló terápiában részesülő betegek körében (relatív hazard: 0,88; 95% CI: 0,52–1,49). Az észlelt öngyilkosság előfordulása ritka volt a bármely gyógyszeres kezelés megkezdését követő három hónapban (két eset a vareniklint szedő 31 260 beteg között és hat eset a nikotinpótló terápiában részesülő 81 545 beteg között).

Terhességi kohorszvizsgálat

Egy populációsztű kohorszvizsgálatban összehasonlították az *in utero* CHAMPIX-expozícióval jellemezhető csecsemőket (n = 335) a terhesség alatt dohányzó édesanyától született csecsemőkkel (n = 78 412), továbbá a nem dohányzó anyától született csecsemőkkel (n = 806 438). Ebben a vizsgálatban az *in utero* CHAMPIX-expozícióval jellemezhető csecsemőknél a terhesség alatt dohányzó édesanyától született csecsemőkkel összehasonlítva kisebb arányban fordultak elő veleszületett rendellenességek (3,6% vs. 4,3%), halvaszületés (0,3% vs. 0,5%), koraszülés (7,5% vs. 7,9%), a gesztációs korhoz viszonyított kis születési súly (12,5% vs. 17,1%) és korai burokrepedés (3,6% vs. 5,4%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A vareniklin maximális plazma-koncentrációja rendszerint a szájon át történő bevételt követő 3-4 órán belül alakul ki. Egészséges önkénteseknek adott ismételt orális dózisok esetén a dinamikus egyensúlyi állapot 4 napon belül alakult ki. Szájon át történő alkalmazás esetén a felszívódás gyakorlatilag teljes, és a szisztémás hasznosulás magas. A vareniklin orális biohasznosulását nem befolyásolja a táplálkozás vagy a napszak.

Eloszlás

A vareniklin megoszlik a szövetekben, köztük az agyban. A látszólagos megoszlási térfogat átlagértéke dinamikus egyensúlyi állapotban 415 liter (% CV = 50) volt. A vareniklin plazmafehérjekötődése alacsony ($\leq 20\%$), és független mind az életkortól, mind a vesefunkciótól. Rágcsálókban a vareniklin átjut a placentán, és kiválasztódik az anyatejbe.

Biotranszformáció

A vareniklin minimális mértékben metabolizálódik; 92%-a változatlan formában ürül ki a vizelettel, és kevesebb, mint 10% választódik ki metabolitok formájában. A vizeletben található minor metabolitok közé tartozik a vareniklin-N-karbamoil-glükuronid és a hidroxivareniklin. A vérkeringésben a vareniklin képviseli a hatóanyagból származó anyag 91%-át. A vérkeringésben található minor metabolitok közé tartozik a vareniklin-N-karbamoil-glükuronid és az N-glükozil-vareniklin.

In vitro tanulmányok igazolták, hogy a vareniklin nem gátolja a P450 enzimeket ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). A gátlóképesség vizsgálata során tesztelt P450 enzimek közé az 1A2, a 2A6, a 2B6, a 2C8, a 2C9, a 2C19, a 2D6, a 2E1 és a 3A4/5 tartozott. Ezen felül humán hepatocytákban *in vitro* kimutatták, hogy a vareniklin nem indukálja a citokróm P450 1A2 és 3A4 aktivitását. Ezáltal nem valószínű, hogy a vareniklin megváltoztatná azon vegyületek farmakokinetikáját, amelyeket elsődlegesen a citokróm P450 enzimek metabolizálnak.

Elimináció

A vareniklin eliminációs féleletideje körülbelül 24 óra. A vareniklin vesén át történő eliminációja elsődlegesen glomeruláris filtráció révén zajlik, amely mellett aktív tubuláris szekréció is zajlik az OCT2 organikus kation-transzporter révén (lásd 4.5 pont).

Linearitás/nem-linearitás

A vareniklin farmakokinetikája egyszeri (0,1 – 3 mg) vagy ismételt 1 - 3 mg/nap dózisok esetén lineáris.

Farmakokinetikai tulajdonságok speciális betegcsoportokban

A vareniklin farmakokinetikája nem mutat klinikailag jelentős különbségeket az életkor, a rassz, a nem, a dohányzási státusz vagy az egyidejűleg szedett gyógyszerek vonatkozásában, amint azt speciális farmakokinetikai vizsgálatok és populációs farmakokinetikai elemzések igazolták.

Májkárosodás

Lényeges hepatikus metabolizmus hiányában a vareniklin farmakokinetikája nem változik májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vareniklin farmakokinetikája változatlan maradt enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin-clearance > 50 ml/perc és ≤ 80 ml/perc) esetén. Közepesen súlyos vesekárosodás (becsült kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és ≤ 50 ml/perc) esetén a vareniklin expozíció 1,5-szeresére emelkedett az ép vesefunkciójú személyekéhez képest (becsült kreatinin-clearance > 80 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (becsült kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegekben a vareniklin expozíció 2,1-szeres mértékben emelkedett. Végstádiumú vesebetegek esetében a hemodialízis hatékonyan eltávolította a vareniklint (lásd 4.2 pont).

Idősek

A vareniklin farmakokinetikája ép vesefunkciójú idős (65–75 éves) betegek esetében hasonló a fiatalabb felnőttekéhez (lásd 4.2 pont). Csökkent vesefunkciójú idős betegek esetében lásd a 4.2 pontot.

Gyermekek és serdülők

A vareniklin egyszeri és ismételt adagolás utáni farmakokinetikáját 12–17 éves (egész éveket beleértve) gyermekeknél vizsgálták, és a vizsgált napi 0,5 mg-2 mg-os dózistartományban a dózissal megközelítőleg arányos volt. Az AUC (0–24) alapján értékelt, dinamikus egyensúlyi állapotú szisztémás expozíció > 55 kg testtömegű serdülőknél összehasonlítható volt a felnőtteknek adott hasonló dózisok esetében tapasztalttal. A naponta kétszer adott 0,5 mg-os dózis esetében a dinamikus egyensúlyi állapotú napi vareniklinexpozíció magasabb volt (körülbelül 40%-kal) ≤ 55 kg testtömegű serdülőknél, mint amit a felnőtt populációban tapasztaltak. A hatásosságot és biztonságosságot 18 éves kor alatti gyermekeknél nem igazolták, és az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, fertilitási és embryofoetalis fejlődési – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Hím patkányokban, melyeknek 2 éven át adtak vareniklint, a hibernoma (a barna zsírszövet tumora) gyakoriságának dóziszfüggő emelkedését mutatták ki. A vareniklinnel kezelt vemhes patkányok utódaiban a fertilitás csökkenését figyelték meg, és fokozódott a riasztó hanghatásokra adott válasz (lásd 4.6 pont). Ezen hatásokat csak a maximális humán expozíciónál sokkal nagyobbak tekintett adagok mellett figyelték meg, ami a klinikai alkalmazás szempontjából csekély relevanciára utal. Nem klinikai adatok azt jelzik, hogy a vareniklin pozitív, bár a nikotinéval kisebb mértékű megerősítő tulajdonságokkal rendelkezik. Emberen végzett klinikai vizsgálatokban a vareniklin kisfokú abúzuspotenciált mutatott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 400
triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

HDPE tartály: 2 év.

Buboréksomagolás: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

HDPE tartály: Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Csomagok fenntartó adagoláshoz

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás 28 db 0,5 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás 56 db 0,5 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás 28 db 0,5 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás 56 db 0,5 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

56 db 0,5 mg-os filmtablettát tartalmazó nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén gyermekbiztonsági zárral és alumínium fólia/polietilén indukciós zárólappal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. szeptember 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmtablettánként 1 mg vareniklin (tartarát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

5 mm × 10 mm-es filmtabletta.

Világoskék, kapszula formájú, bikonvex tabletták, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „CHX 1.0” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CHAMPIX a dohányzástól való leszokás elősegítésére javallott felnőtteknek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag naponta kétszer 1 mg vareniklin az alábbi 1 hetes titrálást követően:

1 – 3. nap	0,5 mg naponta egyszer
4 – 7. nap	0,5 mg naponta kétszer
8. nap – a kezelés vége	1 mg naponta kétszer

A betegnek ki kell jelölnie egy időpontot a dohányzás abbahagyására. A CHAMPIX adagolását általában 1-2 héttel ezen dátum előtt kell elkezdni (lásd 5.1 pont). A betegeket 12 hétig kell CHAMPIX-szal kezelni.

A dohányzást a 12. hét végén sikeresen abbahagyó betegeknél egy újabb 12 hetes kezelési időszak megfontolható napi kétszer 1 mg CHAMPIX adásával az absztinencia fenntartása érdekében (lásd 5.1 pont).

A dohányzástól a CHAMPIX segítségével történő leszokás fokozatos módját fontolóra kell venni azon betegek esetében, akik nem képesek, vagy nem hajlandók a dohányzást hirtelen abbahagyni. A kezelés első 12 hetében a betegeknél csökkenteniük kell a dohányzást, majd ezen kezelési időszak végére teljesen abba kell hagyniuk. Ezután tovább kell szedniük a CHAMPIX-ot újabb 12 hétig, így a kezelés összesen 24 hétig fog tartani (lásd 5.1 pont).

Azoknak a betegeknél, akik motiváltak a dohányzás abbahagyásában, de nem sikerült leszokniuk a dohányzástól az előző CHAMPIX-terápia alatt, vagy akik a kezelés után visszaestek, a CHAMPIX használata előnyös lehet egy újabb leszokási kísérlet során (lásd 5.1 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a CHAMPIX mellékhatásait nem tudják tolerálni, a dózis átmenetileg, vagy tartósan napi kétszer 0,5 mg-ra csökkenthető.

A dohányzás abbahagyását segítő terápiában közvetlenül a kezelés utáni időszakban a dohányzástól való visszaszokás kockázata fokozott. A visszaesés szempontjából magas kockázatú betegeknél a fokozatos dóziscsökkentés megfontolható (lásd 4.4 pont).

Idősek

Időskorú betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont). Mivel idős betegeknek nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent vesefunkció, a gyógyszert felíró orvosnak tekintetbe kell vennie az idős betegek veseműködését.

Vesekárosodás

Enyhe (becsült kreatinin-clearance > 50 ml/perc és ≤ 80 ml/perc), illetve közepesen súlyos (becsült kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és ≤ 50 ml/perc) vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, akik nem tolerálható mellékhatásokat tapasztalnak, az adag napi egyszer 1 mg-ra csökkenthető.

Súlyos vesekárosodás esetén (becsült kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a CHAMPIX ajánlott dózisa naponta egyszer 1 mg. Az adagolást az első 3 napon naponta egyszer 0,5 mg kezdő dózissal kell indítani, majd naponta egyszer 1 mg-ra növelni. A végstádiumú vesebetegségben szenvedők CHAMPIX-kezeléséről rendelkezésre álló, korlátozott klinikai tapasztalat alapján ebben a betegpopulációban nem ajánlott a CHAMPIX-kezelés (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegnél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A CHAMPIX biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A CHAMPIX tablettát szájon át kell bevenni, és egészben, vízzel kell lenyelni.
A CHAMPIX bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dohányzás abbahagyásának hatása

A dohányzás CHAMPIX-szal vagy a nélkül történő abbahagyásából eredő élettani változások megváltoztathatják egyes gyógyszerek farmakokinetikai vagy farmakodinamikai tulajdonságait, melynek következtében szükségessé válhat dózisuk módosítása (példaképpen említhető a teofillin, a warfarin és az inzulin). A dohányzás indukálja a CYP1A2 enzimet, így a dohányzás abbahagyása a CYP1A2 szubsztrátok plazmaszintjének emelkedéséhez vezethet.

Neuropszichiátriai tünetek

A forgalomba hozatalt követően magatartásbeli vagy gondolkodásbeli változásokról, szorongásról, pszichózisról, hangulatváltozásról, agresszív viselkedésről, depresszióról, öngyilkossági gondolatokról, öngyilkos magatartásról és öngyilkossági kísérletekről számoltak be olyan betegeknek, akik CHAMPIX-szal próbáltak leszokni a dohányzástól.

Egy nagyméretű, randomizált, kettős vak, aktív és placebo-kontrollos vizsgálatot folytattak le a súlyos neuropszichiátriai események kockázatának összehasonlítására olyan betegeknek, akiknek kórelőzményében szerepeltek, illetve akiknél nem szerepeltek pszichiátriai betegségek, és akik a dohányzás megszüntetésére irányuló, vareniklinnel, bupropionnal, nikotinpótló terápiás (nicotine

replacement therapy, NRT) tapasszal vagy placebóval folytatott kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges biztonságossági végpontja a forgalomba hozatalt követően bejelentett neuropszichiátriai nemkívánatos eseményekből tevődött össze.

Az összetett elsődleges biztonságossági végpontban szereplő súlyos neuropszichiátriai nemkívánatos eseményeket tekintve a vareniklin alkalmazása az olyan betegeknek, akiknek kórelőzményében szerepelt, illetve nem szerepelt pszichiátriai betegség, a placebóhoz viszonyítva nem járt emelkedett kockázattal (lásd 5.1 pont, **Farmakodinámiás tulajdonságok – vizsgálat, amelyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség, másrészt olyan betegek vettek részt, akiknél nem szerepelt pszichiátriai betegség a kórelőzményben**).

A depressziós hangulat, amely ritka esetben öngyilkossági gondolatokkal és öngyilkossági kísérlettel jár együtt, a nikotin megvonási tünete lehet.

A klinikusoknak tisztában kell lenniük annak lehetőségével, hogy súlyos neuropszichiátriai tünetek léphetnek fel a dohányzásról való leszokás során a betegeknek, történjen az akár kezeléssel, vagy anélkül. Ha súlyos neuropszichiátriai tünetek lépnek fel a vareniklin-kezelés alatt, a betegeknek azonnal abba kell hagyniuk a vareniklin szedését, és egészségügyi szakemberhez kell fordulniuk a kezelés újraértékelése céljából.

Pszichiátriai betegségek a kórelőzményekben

A dohányzásról való leszokás, történjen az akár farmakoterápiával, akár anélkül, a háttérben meghúzódó pszichiátriai betegségek (pl. depresszió) romlásával jár.

A CHAMPIX-szal a dohányzásról való leszokással kapcsolatban folytatott vizsgálatok adatokkal szolgáltak az olyan betegekről, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepeltek (lásd 5.1 pont).

Egy, a dohányzásról való leszokást tanulmányozó klinikai vizsgálatban a kezeléstől függetlenül gyakrabban jelentettek neuropszichiátriai nemkívánatos eseményeket olyan betegeknek, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepeltek, mint azoknál, akiknek a kórelőzményében nem szerepeltek pszichiátriai betegségek (lásd 5.1 pont).

Körültekintően kell eljárni az olyan betegek esetében, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepelnek, és az ilyen betegeket ennek megfelelően kell tájékoztatni.

Görcsrohamok

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően a CHAMPIX-szal kezelt betegeknek görcsrohamokról számoltak be, akár voltak a kórelőzményükben görcsrohamok, akár nem. A CHAMPIX-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegnél, akik kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek, vagy a görcsküszöböt potenciálisan csökkentő egyéb körülmények állnak fenn.

A kezelés abbahagyása

A kezelés végén a CHAMPIX abbahagyása fokozott ingerlékenységgel, dohányzási kényszerrel, depresszióval és/vagy álmatlansággal társult a betegek legfeljebb 3%-ában. A gyógyszer felírójának erről tájékoztatnia kell a beteget, és megbeszélni vele, vagy megfontolni a fokozatos dóziscsökkentés szükségességét.

Cardiovascularis események

A CHAMPIX-ot szedő betegeket tájékoztatni kell arról, hogy értesítsék kezelőorvosukat, amennyiben új vagy súlyosbodó cardiovascularis tüneteket tapasztalnak, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha myocardialis infarktus vagy stroke bármilyen jeleit vagy tüneteit észlelik (lásd 5.1. pont)

Túlérzékenységi reakciók

Vareniklinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat, köztük angiooedemát jelentettek. Klinikai jelei az arc, száj (nyelv, ajkak és fogíny), a nyak (torok és gége) és a végtagok duzzanata. Légzési elégtelenség miatt azonnali orvosi beavatkozást igénylő életet veszélyeztető angiooedema ritka eseteit jelentették. Azoknak a betegeknél, akiknél ezek a tünetek jelentkeznek, abba kell hagyniuk a vareniklinnel történő kezelést és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat.

Bőrreakciók

Vareniklint szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritka, de súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens-Johnson-szindrómát és erythema multiformét jelentettek. Tekintettel arra, hogy ezek a bőrreakciók életveszélyesek lehetnek, a betegeknél a kiütés vagy bőrreakció első jelére abba kell hagyniuk a kezelést, és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vareniklin jellemzői és az ezidáig rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok alapján a CHAMPIX-nak nincsenek klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásai. A CHAMPIX, illetve az alább felsorolt, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagolásának módosítása nem ajánlott.

In vitro vizsgálatok adatai alapján nem valószínű, hogy a vareniklin megváltoztatja az elsődlegesen a citokróm P450 enzimek által metabolizált hatóanyagok farmakokinetikáját.

Ezen felül, mivel a vareniklin metabolizmusa a clearance-értékének kevesebb mint 10%-át képviseli, nem valószínű, hogy a citokróm P450 rendszert ismertén befolyásoló hatóanyagok megváltoztatják a vareniklin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont), így nem szükséges a CHAMPIX dózisének módosítása.

In vitro vizsgálatok igazolják, hogy a vareniklin terápiás koncentrációkban nem gátolja a humán renális transzportfehérjéket. Ezért nem valószínű, hogy a vareniklin befolyásolja a vesével kiválasztódó hatóanyagok (pl. metformin – lásd alább) kiürülését.

Metformin

A vareniklin nem befolyásolta a metformin farmakokinetikáját. A metforminnak nem volt hatása a vareniklin farmakokinetikájára.

Cimetidin

A cimetidin és a vareniklin egyidejű alkalmazása a vese clearance-értékének csökkenése miatt a vareniklin szisztémás expozícióját 29%-kal emelte. Normál, illetve enyhén- vagy közepesen súlyosan károsodott vesefunkciójú betegek körében, egyidejű cimetidin-alkalmazás esetén az adagolás módosítása nem ajánlott. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a cimetidin és a vareniklin egyidejű alkalmazása kerülendő.

Digoxin

A vareniklin nem változtatta meg a digoxin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját.

Warfarin

A vareniklin nem módosította a warfarin farmakokinetikáját. A vareniklin nem befolyásolta a protrombin időt (INR). Önmagában a dohányzás abbahagyása változásokat eredményezhet a warfarin farmakokinetikájában (lásd 4.4 pont).

Alkohol

Korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre a vareniklin és az alkohol közötti bármilyen lehetséges interakcióról. A forgalomba hozatal után érkeztek jelentések arról, hogy a vareniklinnel kezelt betegek esetében az alkohol kábító hatásai erősödnek. Nem igazoltak ok-okozati összefüggést ezen események és a vareniklin-használat között.

A dohányzás abbahagyását elősegítő egyéb terápiákkal való alkalmazás

Bupropion

A vareniklin nem módosította a bupropion dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját.

Nikotinpótló terápia (NRT)

Amikor transzdermális nikotinpótló terápiát és vareniklint alkalmaztak 12 napon át dohányosok körében, statisztikailag szignifikáns mértékű átlagos szisztolés vérnyomáscsökkenést (2,6 Hgmm átlagértéket) mértek a vizsgálat utolsó napján. Ebben a tanulmányban az émelygés, a fejfájás, a hányás, a szédülés, a dyspepsia és a fáradtságérzet nagyobb volt a kombinált kezelésben részesülők, mint a csak transzdermális nikotinpótló terápiát kapók között.

A CHAMPIX biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták más, a dohányzás abbahagyását elősegítő terápiákkal való kombinációban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vareniklin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat azt igazolja, hogy a vareniklinnek nincs malformatív vagy föto / neonatális toxikus hatása (lásd 5.1 pont).

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A vareniklin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt (lásd 5.1 pont).

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a vareniklin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a vareniklin kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről, illetve a CHAMPIX-kezelés folytatásáról/abbaahagyásáról szóló döntés során figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, illetve a CHAMPIX-kezelés előnyeit a nő számára.

Termékenység

A vareniklinnel kapcsolatban nincsenek termékenységre vonatkozó klinikai adatok.

Patkányokon végzett standard him és nőstény reprodukív vizsgálatok alapján a nemklinikai adatokban nem mutatkozott az emberre különleges veszélyt jelentő hatás (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CHAMPIX kismértékben vagy mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A CHAMPIX szédülést, álmodást és átmeneti eszméletvesztést idézhet elő, így befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára azt kell javasolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek bonyolult gépeket, illetve ne kezdjenek potenciálisan kockázatos tevékenységekbe, ameddig nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e a tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességüket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dohányzásról kezeléssel vagy a nélkül történő leszokáshoz különféle tünetek társulnak. Például dysphoriás vagy nyomott hangulatot, álmatlanságot, ingerlékenységet, frusztrációt vagy dühöt, szorongást, koncentrációs nehézséget, nyugtalanságot, csökkent pulzusszámot, fokozott étvágyat, illetve testtömeg-gyarapodást jelentettek a dohányzásról való leszokást megkísérlő betegek körében. A CHAMPIX vizsgálatok tervezése, illetve analízise során nem történt kísérlet arra, hogy megkülönböztessék egymástól a vizsgálati gyógyszerrel történő kezeléssel, illetve az esetlegesen a nikotinelvonással összefüggésbe hozható mellékhatásokat. A mellékhatások a forgalomba hozatal előtti, fázis II-III. vizsgálatokból származó adatok elemzésén alapulnak, és 18 placebo-kontrollos, körülbelül 5000 vareniklinnel kezelt beteggel végzett, forgalomba hozatal előtti, illetve utáni vizsgálat összesített adatai alapján lettek frissítve.

A kiindulási titrálási időszakot követően az ajánlott, napi kétszer 1 mg dózissal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény az émelygés volt (28,6%). Az esetek többségében az émelygés a kezelés korai időszakában jelentkezett enyhe vagy közepesen súlyos jelleggel, és ritkán vezetett a kezelés felfüggesztéséhez.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerinti csoportosításban minden olyan mellékhatás szerepel, amely a placebocsoportban megfigyeltnél nagyobb incidenciával fordult elő (nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$)). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer-mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	nasopharyngitis
Gyakori	bronchitis, sinusitis
Nem gyakori	gombafertőzés, vírusfertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	csökkent vérlemezkeszám
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	testtömeg-gyarapodás, csökkent étvágy, fokozott étvágy
Nem gyakori	hyperglykaemia
Ritka	diabetes mellitus, polydipsia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	különös álmok, álmatlanság
Nem gyakori	öngyilkossági gondolatok, agresszió, pánikreakció, gondolkodási zavar, nyugtalanság, hangulatingadozások, depresszió*, szorongás*, hallucináció*, fokozott libidó, csökkent libidó
Ritka	pszichózis, somnambulismus, kóros viselkedés, dysphoria, gondolkodás meglassulása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	aluszékonyság, szédülés, ízérzés zavara
Nem gyakori	görcsroham, remegés, letargia, hypaesthesia
Ritka	cerebrovascularis esemény, izomhipertónia, dysarthria, koordinációs zavar, csökkent ízérzés, cirkadián ritmus felborulásával összefüggő alvászavar
Nem ismert	átmeneti eszméletvesztés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	conjunctivitis, szemfájdalom
Ritka	scotoma, sclera elszíneződés, mydriasis, photophobia, myopia,

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer-mellékhatások
	fokozott könnytermelődés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	fülzúgás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, tachycardia, palpitatio, szívfrekvencia megemelkedése
Ritka	pitvarfibrilláció, ST-depresszió az EKG-n, T-hullám amplitúdó csökkenése az EKG-n
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	vérnyomás emelkedés, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	dyspnoea, köhögés
Nem gyakori	felső légúti gyulladás, pangás a légútakban, dysphonia, allergiás rhinitis, torokirritáció, pangó melléküreg, felső légúti köhögés szindróma, orrfolyás
Ritka	gégefájdalom, horkolás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	émelygés
Gyakori	gastrooesophagealis refluxbetegség, hányás, székrekedés, hasmenés, puffadás, hasi fájdalom, fogfájás, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság
Nem gyakori	haematochesia, gastritis, székelési szokások megváltozása, eructatio, aphtás stomatitis, ínyfájdalom
Ritka	haematemesis, rendellenes széklet, lepedékes nyelv
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	kiütés, pruritus
Nem gyakori	erythema, acne, hyperhydrosis, éjszakai veritékezés
Ritka	súlyos bőrreakciók, köztük Stevens-Johnson-szindróma és erythema multiforme, angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	arthralgia, myalgia, hátfájás
Nem gyakori	izomgörcsök, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Ritka	ízületi merevség, costochondritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	pollakisuria, nocturia,
Ritka	glycosuria, polyuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	menorrhagia
Ritka	hüvelyfolyás, szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	mellkasi fájdalom, fáradtságérzet
Nem gyakori	mellkasi diszkomfortérzet, influenzaszerű betegség, pyrexia, asthenia, rossz közérzet
Ritka	hideg érzet, ciszta
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	kóros májfunkciós eredmények
Nem gyakori	kóros ondővizsgálati eredmény, emelkedett C-reaktívprotein-szint, csökkent vércalciumszint
* A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses kohorsz vizsgálat alapján becsült gyakoriságok.	

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatáság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A forgalomba hozatalt megelőzően végzett klinikai vizsgálatok során túladagolásról nem számoltak be.

Túladagolás esetén, szükség szerint a szokásos szupportív kezeléseket kell elvégezni.

A vareniklinről kimutatták, hogy végstádiumú vesebetegség esetén dializálható (lásd 5.2 pont), de nincs tapasztalat a túladagolást követő dialízissel kapcsolatban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei; Addiktív zavarokban használt gyógyszerek; Nikotinfüggőségben használt gyógyszerek, ATC kód: N07BA03

Hatásmechanizmus

A vareniklin nagy affinitással és szelektivitással kötődik az $\alpha 4\beta 2$ neuronális nikotinerger acetilkolin receptorokhoz, ahol parciális agonista hatást fejt ki, vagyis olyan hatóanyag, amelynek a nikotinhoz képest alacsonyabb intrinszik agonista aktivitása van, és a nikotin jelenlétében antagonistát fejt ki.

In vitro elektrofiziológiai és *in vivo* neurokémiai tanulmányokban kimutatták, hogy a vareniklin az $\alpha 4\beta 2$ neuronális, nikotinerger acetilkolin-receptorokhoz kötődik, és serkenti a receptor által közvetített aktivitást, de a nikotinhoz képest lényegesen alacsonyabb szinten. A nikotin kompetitív módon kötődik ugyanahhoz a humán $\alpha 4\beta 2$ nAChR kötőhelyhez, amelyhez a vareniklin is, de ez utóbbi nagyobb affinitással. Ezáltal a vareniklin hatékonyan képes gátolni a nikotinnak azt a képességét, hogy teljes mértékben aktiválja a $\alpha 4\beta 2$ receptorokat és a mezolimbikus dopamin rendszert, azt a neuronális mechanizmust, amely a dohányzás során tapasztalt pozitív megerősítés és „jutalom” alapját képezi. A vareniklin nagyon szelektív, és intenzívebben kötődik az $\alpha 4\beta 2$ receptor altípushoz ($K_i = 0,15$ nM), mint más, gyakori nikotinerger receptorokhoz ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) vagy a nem nikotinerger-receptorokhoz és transzporterekhez ($K_i > 1$ μ M, kivéve a 5-HT₃ receptorokat: $K_i = 350$ nM).

Farmakodinámiás hatások

A CHAMPIX hatásossága a dohányzás abbahagyásában a parciális $\alpha 4\beta 2$ nikotinerger-receptor agonista aktivitásból ered. Az ezen receptorhoz történő kötődés elégséges a nikotin utáni vágy és a megvonás tüneteit mérséklő hatás (agonista aktivitás) kiváltására, míg ezzel párhuzamosan, a nikotin $\alpha 4\beta 2$ -receptorokhoz kötődésének megakadályozásával (antagonista aktivitás) a dohányzással járó „jutalmat” és pozitív megerősítő hatásokat csökkenti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dohányzásról való leszokást elősegítő terápiák nagyobb valószínűséggel vezetnek sikerre olyan betegeknél, akik motiváltak a dohányzás abbahagyásában, és akik további tanácsadásban és támogatásban részesülnek.

A CHAMPIX dohányzás abbahagyásában mutatott hatásosságát 3 klinikai vizsgálatban bizonyították, melyet krónikus dohányzók (napi ≥ 10 cigaretta) körében végeztek. Kétezer-hatszáztizenkilenc (2619) beteg szedett napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (melyet az első héten titráltak), míg 669 beteg napi kétszer 150 mg (szintén feltitrált) bupropiont és 684 beteg placebót kapott.

Összehasonlító klinikai vizsgálatok

Két, azonos, kettős vak klinikai vizsgálat hasonlította össze prospektíven a CHAMPIX (napi kétszer 1 mg), a nyújtott hatású bupropion (napi kétszer 150 mg) és a placebo hatásosságát a dohányzás abbahagyásában. Ezekben az 52 hetes időtartamú vizsgálatokban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 40 hetes kezelésmentes időszak követett.

A két vizsgálat primer végpontja a szén-monoxid (CO)-szint mérésével igazolt, 4 hetes folyamatos absztinenciaráta (4W-CQC) volt a 9. héttől a 12. hét végéig. A CHAMPIX elsődleges végpontja statisztikai előnyt bizonyított a bupropionnal és a placebóval szemben.

A 40 hetes kezelésmentes időszakot követően a kiemelt másodlagos végpont mindkét vizsgálatban az 52. héten értékelt folyamatos absztinenciaráta (Continuous Abstinence Rate, CA) volt, mely definíciója szerint azon összes kezelt személyek arányát jelentette, akik nem dohányoztak (egyetlen szippantást sem) a 9. hét elejétől az 52. hét végéig, és az általuk kilélegzett levegő CO-szintje nem volt > 10 ppm.

A két vizsgálat 4W-CQR (9. héttől a 12. hét végéig) és CA rátáit (a 9. héttől az 52. hét végéig) az alábbi táblázat mutatja:

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

A dohányzás utáni vágyat, megvonási tüneteket és pozitív megerősítő hatásokat jelentő betegek

Az 1. és a 2. vizsgálatban az aktív kezelési fázisban a dohányzás utáni vágy és a megvonási tünetek a placebohoz képest szignifikánsan csökkentek a CHAMPIX csoportba randomizált betegek körében. A CHAMPIX a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a dohányzás pozitív megerősítő hatásait is, amely a kezelés során dohányzó betegekben fenntartja a dohányzás szokását. A vareniklin hatását a dohányzás utáni vágyra, a megvonási tünetekre és a megerősítő hatásokra nem mérték a kezelésmentes, hosszútávú követési fázisban.

Az absztinencia fenntartásának vizsgálata

A harmadik vizsgálat egy kiegészítő, 12 hetes CHAMPIX-terápiának absztinencia fenntartásában mutatott előnyét értékelte. Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegek (n = 1927) nyílt elrendezésben, 12 héten át, napi kétszer 1 mg CHAMPIX ot kaptak. A 12. héten a dohányzást abbahagyó betegeket két csoportba randomizálták, az egyik csoport (napi kétszer 1 mg) CHAMPIX ot, míg a másik placebót szedett további 12 héten át a vizsgálat teljes, 52 hetes időtartamában.

A vizsgálat elsődleges végpontja a CO-szint méréssel igazolt, a 13-24. kezelési hetek közötti folyamatos absztinenciaráta volt a kettős-vak fázisban. Egy jelentős másodlagos végpont a 13-52. hét folyamatos absztinenciaráta (CA) volt.

Ez a vizsgálat a placebohoz képest igazolta a napi kétszer 1 mg CHAMPIX további 12 hetes alkalmazásának előnyét a dohányzásról való leszokás fenntartásában; a kezelés placebóval szembeni előnye a folyamatos absztinenciarátaban az 52 hét alatt végig fennmaradt (esélyhányados = 1,35, p = 0,0126). A legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciájának összehasonlítása

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Különbség (CI 95%)	Esélyhányados (CI 95%)
CA* 13-24. hét	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3, 15)
CA* 13-52. hét	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1, 70)

*CA: Folyamatos absztinenciárata

Jelenleg korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a CHAMPIX fekete populációban történő alkalmazását illetően a klinikai hatékonyság megállapításához.

Az 1-5. héten belüli flexibilis abbahagyási dátum

A vareniklin hatékonyságát és biztonságosságát olyan dohányosoknál értékelték, akik az abbahagyás dátumaként a kezelés 1. és 5. hete közötti időpontot választhatták. Ebben a 24 hetes időtartamú vizsgálatban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 12 hetes kezelésmentes követési időszak követett. A 4 hetes folyamatos leszokási ráta (4W CQR) (a 9. héttől a 12. hét végéig) a vareniklin esetén 53,9%, a placebokaron 19,4% volt (különbség = 34,5%, 95% CI: 27,0% – 42,0%), és a folyamatos absztinenciárata (CA) a 9. héttől a 24. hétig 35,2% (vareniklin) vs. 12,7% (placebo) volt (különbség = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Azoknak a betegek, akik 1-2 héten belül nem akarták vagy nem tudták kitűzni az abbahagyás tervezett dátumát, felajánlható volt, hogy a kezelés elkezdését követő 5 héten belül választhatják meg az egyéni abbahagyási dátumot.

Újbóli CHAMPIX-kezelésben részesült betegek vizsgálata:

A CHAMPIX-ot egy kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 494 beteg részvételével, akik a CHAMPIX segítségével már megpróbálták leszokni a dohányzásról, de vagy nem sikerült nekik, vagy a kezelés után visszaestek. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél aggasztó nemkívánatos esemény jelentkezett a korábbi kezelés során. A betegeket a 12 hetes kezelésre 1:1 arányban véletlenszerűen a napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot szedő (n = 249) vagy a placebo-t szedő csoportba (n = 245) osztották be, és a kezelés után még legfeljebb 40 héten át nyomon követték őket. A vizsgálatba beválasztott betegek a jelen vizsgálat előtt legalább három hónappal korábban már megpróbálták leszokni a dohányzásról a CHAMPIX segítségével (legalább kéthetes teljes kezelési időtartammal), és már legalább négy hete dohányoztak.

A CHAMPIX-szal kezelt betegek esetében a CO-szint méréssel igazolt absztinenciárata magasabb volt a 9. és a 12. hét között, és a 9. és az 52. hét között is. A legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciájának összehasonlítása

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Esélyhányados (95% CI), p érték
CA* 9-12. hét	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* 9-52. hét	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

*CA: Folyamatos absztinenciárata

A dohányzásról való leszokás fokozatos módszere

A CHAMPIX-ot egy 52 hetes, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 1510 olyan beteg részvételével, akik nem voltak képesek, vagy hajlandók leszokni a dohányzásról 4 hét alatt, viszont szerették volna fokozatosan csökkenteni a dohányzást egy 12 hetes időszak alatt, melynek végére teljesen abbahagyják a dohányzást. A betegek randomizáltan napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (n = 760) vagy placebót (n = 750) kaptak 24 hétig, majd a kezelést követően az 52. hétig megfigyelték őket. A betegeket arra utasították, hogy a kezelés első négy hetének végére legalább 50%-kal csökkentsék a naponta elszívott cigaretták számát, majd további 50%-os csökkenést érjenek el a kezelés 4. hetétől a 8. hétig azzal a céllal, hogy a 12. hét végére elérjék a teljes absztinenciát. A kezdeti 12 hetes csökkentési fázis után a betegek újabb 12 hétig kapták a kezelést. A CHAMPIX-kezelésben

részesült betegek a placebohoz képest szignifikánsan magasabb folyamatos absztinenciárátát (CA) értek el, a legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciárátájának összehasonlítása

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

*CA: Folyamatos absztinenciárata

Ebben a vizsgálatban a CHAMPIX biztonságossági profilja megfelelt a forgalomba hozatal előtti vizsgálatokban megfigyeltnek.

Cardiovascularis betegségben szenvedő betegek

A CHAMPIX-ot egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték stabil, legalább 2 hónapja diagnosztizált cardiovascularis betegségben (nem hypertonia, vagy hypertonia mellett jelentkező egyéb betegség) szenvedő betegeknél. A betegek 12-héten keresztül random módon kaptak napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (n = 353) vagy placebót (n = 350), majd a kezelést követően 40 hétig megfigyelték őket. A 4 hetes folyamatos leszokási ráta (CQR) a vareniklin esetén 47,3%, a placebokaron 14,3% volt, és a folyamatos absztinenciárata (CA) a 9. héttől az 52. hétig 19,8% (vareniklin) vs. 7,4% (placebo) volt.

A haláleseteket és a súlyos cardiovascularis eseményeket egy független bizottság értékelt. A következő értékelt események $\geq 1\%$ gyakorisággal fordultak elő mindkét vizsgálati csoportban a vizsgálat idején (vagy a kezelés utáni 30 napos időszakban): nem halálos kimenetelű myocardialis infarktus (1,1% a CHAMPIX-szal kezelt vs. 0,3% a placebocsoportban), angina pectoris miatti kórházi kezelés (0,6% vs. 1,1%). A kezelés utáni 52. hétig tartó megfigyelés során a vizsgált esetek közé tartozott a coronaria revascularizáció szükségessége (2,0% vs. 0,6%), hospitalizáció angina pectoris miatt (1,7% vs. 1,1%), és újonnan diagnosztizált perifériális érbetegség (PVD), illetve PVD eljárásra történő felvétel (1,4% vs. 0,6%). Néhány beteg, akiknél coronaria revascularizációra volt szükség, az eljáráson a nem halálos kimenetelű MI kezelése és angina miatti hospitalizáció részeként esett át. Az 52 hetes vizsgálat alatt cardiovascularis halál a CHAMPIX-karon a betegek 0,3%-ánál és a placebokaron a betegek 0,6%-ánál fordult elő.

7002 beteggel (4190 CHAMPIX, 2812 placebo) folytatott, 12 hetes vagy annál hosszabb kezelési időtartamú, 15 klinikai vizsgálat metaanalízisét végezték el, hogy szisztematikusan felmérjék a CHAMPIX cardiovascularis biztonságosságát. A fent leírt, stabil cardiovascularis betegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatot is belevették a metaanalízisbe.

A legfontosabb cardiovascularis biztonságossági analízis magában foglalta a jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményeknek (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]), mint cardiovascularis halálozás, nem halálos myocardialis infarctus és nem halálos stroke, mint összetett végpontnak az előfordulását és időbeli megjelenését. Ezeket a végpont részét képező eseményeket egy, a vizsgálatot nem ismerő, független bizottság határozta meg. Összességében, kisszámú MACE esemény fordult elő a metaanalízis részét képező vizsgálatok során a kezelés alatt (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Továbbá, kisszámú MACE esemény fordult elő a kezelést követő 30 napon belül (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

A metaanalízis azt mutatta, hogy a CHAMPIX-expozíció a kezelés alatt a betegeknél 2,83-as (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-10,55; p = 0,12) és a kezelést követő 30 napon belül 1,95-ös (95%-os konfidencia intervallum: 0,79-4,82, p = 0,15) relatív házárdot eredményezett a MACE eseményekre nézve. Ez megegyezik a MACE események becsült emelkedésével (6,5 MACE esemény/1000 betegév és 6,3 MACE esemény/1000 betegév az expozíciónak megfelelően). A MACE események relatív házárda magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a dohányzáson kívül más cardiovascularis kockázati tényezők is jelen voltak, mint azoknál a betegeknél, akiknél a dohányzáson kívül más cardiovascularis kockázati tényezők nem voltak jelen. A placebókkal összehasonlítva a

CHAMPIX karokon azonos volt az összmortalitás (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) és a cardiovascularis mortalitás (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) aránya.

Cardiovascularis biztonságossági értékelési vizsgálat pozitív és negatív pszichiátriai anamnézisű betegek körében

A CHAMPIX cardiovascularis (CV) biztonságosságát először egy parent vizsgálatban (lásd 5.1 pont – „*Neuropszichiátriai biztonságosság*”) értékelték olyan betegek közreműködésével, akik kórelőzménye a pszichiátriai betegségek tekintetében pozitív vagy negatív volt, majd ennek kezelés nélküli kiterjesztésében, a cardiovascularis biztonságossági értékelési vizsgálatban. Ez utóbbiba a parent vizsgálatot (n = 8058) teljesítő 6293 beteg közül 4595-öt vontak be, és követték 52 héten át. A parent vizsgálatban kezelt összes beteg közül 1749-nél (21,7%) állt fenn a Framingham-pontszám szerinti közepes CV-kockázat, és 644-nél (8,0%) magas CV-kockázat.

Az elsődleges CV végpont a MACE (major nemkívánatos cardiovascularis esemény) incidenciája volt, amelybe meghatározása szerint a kezelés alatt bekövetkező cardiovascularis okú halál, nem halálos myocardialis infarktus és nem halálos stroke tartozott bele. A haláleseteket és a cardiovascularis eseményeket független, a besorolást nem ismerő bizottság minősítette.

Az alábbi táblázat mutatja a MACE incidenciáját és a placebohoz viszonyított házárd arányt az összes kezelési csoportra a kezelés alatt, összesítve a kezelés alatt plusz 30 napig, valamint a teljes vizsgálat alatt, annak végéig.

	CHAMPIX n = 2016	Bupropion n = 2006	NRT n = 2022	Placebo n = 2014
Kezelés közben				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Kezelés alatt plusz 30 napig				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
A vizsgálat alatt annak végéig				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

A CHAMPIX, bupropion és nikotinpótló terápia alkalmazása nem állt összefüggésben a nemkívánatos CV események megnövekedett kockázatával a legfeljebb 12 hétig kezelt és legfeljebb 1 évig követett dohányosoknál a placeboval összehasonlítva, azonban a bekövetkezett események viszonylag alacsony száma miatt az összefüggés nem zárható ki teljesen.

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek

A CHAMPIX (1 mg naponta kétszer) dohányzásról való leszokásban mutatott hatásosságát és biztonságosságát enyhe, közepesen súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban igazolták. Ebben az 52 hetes időtartamú vizsgálatban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 40 hetes kezelésmentes követési időszak követett. A vizsgálat elsődleges végpontja a CO-szint méréssel igazolt, a 9. héttől a 12. hét végéig tartó, 4 hetes folyamatos leszokási ráta (4W CQR) volt, egy jelentős másodlagos végpont pedig a 9. héttől az 52. hét végéig tartó folyamatos absztinencia (CA) volt. A vareniklin biztonságossági profilja, beleértve a tüdőgyógyászati biztonságosságot is, hasonló volt az átlagpopulációban végzett egyéb vizsgálatokban jelentetthez. A 4W CQR- (a 9. héttől a 12. hét végéig) és a CA-ráta (a 9. héttől az 52. hét végéig) eredményeit az alábbi táblázat mutatja:

	4W CQR	CA 9-52 hét
CHAMPIX (n = 248)	42,3%	18,5%
placebo (n = 251)	8,8%	5,6%
Esélyhányados (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Olyan betegekkel végzett vizsgálat, akiknek a kórelőzményében major depressziós epizód szerepel:

A vareniklin hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban 525, olyan betegnél igazolták, akiknél az elmúlt két év kórelőzményében major depresszió szerepelt, vagy aktuálisan stabil kezelés alatt állnak. A leszokási arány ebben a populációban az átlagpopulációban jelentetthez hasonló volt. A folyamatos absztinenciaráta a 9-12. hét között a variniklinnel kezelt csoportban 35,9% volt a placebo csoport 15,6%-ával szemben (esélyhányados = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) és a 9-52. hét között sorrendben 20,3% a 10,4%-kal szemben (esélyhányados = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a vareniklin szedő betegek esetében a következők voltak: hányinger (27,0% vs. 10,4% a placebo csoportban), fejfájás (16,8% vs. 11,2%), különös álmok (11,3% vs. 8,2%), álmatlanság (10,9% vs. 4,8%) és ingerlékenység (10,9% vs. 8,2%). A vizsgálat során a pszichiátriai skálák nem mutattak különbséget a vareniklin- és a placebo csoport között, és összességében nem jelezték a depresszió vagy más pszichiátriai tünetek romlását egyik kezelési csoportban sem.

Stabil állapotú, schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat:

A vareniklin biztonságosságát és tolerabilitását egy, 128 dohányzó, stabil állapotú, schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő, antipszichotikus kezelésben részesülő beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték. A betegeket 2:1 arányban randomizálták vareniklinre (naponta kétszer 1 mg) vagy placebo-ra, 12 hétre, amit egy 12 hetes kezelésmentes követési időszak követett.

A leggyakoribb mellékhatások a vareniklin szedő betegeknél az émelygés (23,8% vs. 14,0% a placebo esetében), fejfájás (10,7% vs. 18,6% a placebo esetében) és hányás (10,7% vs. 9,3% a placebo esetében) voltak. A jelentett neuropszichiátriai nemkívánatos események közül az álmatlanság volt az egyetlen $\geq 5\%$ gyakorisággal jelentett mellékhatás mindkét kezelési csoportban, ami magasabb arányban jelentkezett a vareniklin-, mint a placebo csoportban (9,5% vs. 4,7%).

Összességében a pszichiátriai skálákkal mérve egyik kezelési csoportban sem súlyosbodott a schizofrenia, és összességében nem volt változás az extrapiramidális tünetekben. A vareniklin csoportban nagyobb arányban jelentettek a betegek öngyilkossági gondolatokat és magatartást a bevonás előtt (az egész élettartamra terjedő kórelőzmény) és az aktív kezelési időszak befejezése után (a kezelések befejezését követő 33-85. nap), mint a placebo csoportban. Az aktív kezelési időszak alatt az öngyilkossággal kapcsolatos események incidenciája hasonló volt a vareniklin- (11%) és a placebo csoportban (9,3%). Azon vareniklinnel kezelt betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossággal kapcsolatos események fordultak elő, változatlan volt az aktív kezelési szakaszban a kezelést követő fázishoz képest. A placebo csoportban ez a százalékos arány alacsonyabb volt a kezelést követő fázisban. Noha nem fordult elő befejezett öngyilkosság, egy olyan vareniklinnel kezelt beteg megkísérelte az öngyilkosságot, akinek az egész addigi élete alatt a kórelőzményében több hasonló öngyilkossági kísérlet szerepelt. Az ebből az egyetlen dohányzásról való leszokás vizsgálatból származó korlátozott számú adat nem elegendő schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő betegek vonatkozó definitív következtetések levonására.

Neuropszichiátriai biztonságossági vizsgálat, amelyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség, másrészt olyan betegek vettek részt, akiknél nem szerepelt pszichiátriai betegség a kórelőzményben:

A vareniklin egy randomizált, kettős vak, aktív és placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, melyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség (pszichiátriai kohorsz, n = 4074) másrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt pszichiátriai betegség (nem pszichiátriai kohorsz, n = 3984). A 18-75 év közötti, naponta 10 vagy több szál cigarettát elszívó vizsgálati alanyokat 1:1:1 arányban randomizálták naponta kétszer 1 mg vareniklin, naponta kétszer 150 mg késleltetett hatóanyagleadású bupropion, 21 mg/nap adagolásban adott és fokozatosan csökkentett adagú nikotinpótló terápias

(NRT) tapaszt, vagy placebo kezelési karra. A kezelési periódus 12 hétig tartott, melyet követően további 12 hétig követték őket.

Az elsődleges biztonságossági végpont összetett végpont volt, a következő neuropszichiátriai (NPS) nemkívánatos eseményekből tevődött össze: súlyos szorongásos epizód, depresszió, abnormális érzetek, illetve ellenségesség súlyos mértékű előfordulásai és/vagy nyugtalanság, agresszió, téveszmék, hallucinációk, gyilkossági gondolatok, mánia, pánik, paranoia, pszichózis, öngyilkossági gondolatok, suicid magatartás vagy befejezett öngyilkosság.

Az alábbi táblázat mutatja be a **nem pszichiátriai kohorsz** az összetett neuropszichiátriai nemkívánatos esemény – mint elsődleges biztonságossági végpont – előfordulási gyakoriságát kezelési csoportonként, illetve a placebohoz viszonyított kockázati különbséget (RD, risk difference, 95%-os konfidencia intervallum, 95% -os CI).

Ezen felül a táblázat a súlyos intenzitású összetett neuropszichiátriai (NPS) nemkívánatos esemény végpontrészhalmazát mutatja:

	Nem pszichiátriai kohorsz n = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Kezelt betegek száma	990	989	1006	999
Összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Kockázati különbség a placebohoz viszonyítva (95%-os CI)	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Súlyos intenzitású összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS = neuropszichiátriai; NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

Az összetett végpontban szereplő események előfordulási gyakorisága alacsony volt az összes aktív kezelési csoportban, és a placebohoz viszonyítva hasonló vagy kisebb volt. A placeboval összehasonlítva a vareniklin, a bupropion és a nikotinpótló terápia alkalmazása mellett a nem pszichiátriai kohorszban nem emelkedett szignifikánsan a neuropszichiátriai nemkívánatos események, mint összetett elsődleges végpont kockázata (a 95%-os konfidencia intervallum (CI) tartománya nulla alatt volt, illetve azt is magában foglalta).

Az olyan betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossági gondolatok és/vagy öngyilkos magatartás lépett fel az „Az öngyilkosság kockázatának súlyosságát értékelő Columbia-féle skála” (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) alapján hasonló volt a vareniklint, illetve a placebo-t kapott csoportok között a kezelés alatt és a kezelés nélküli követési időszakban, amint azt az alábbi táblázat mutatja:

	Nem pszichiátriai kohorsz n = 3984			
	Vareniklin n = 990 n (%)	Bupropion n = 989 n (%)	NRT n = 1006 n (%)	Placebo n = 999 n (%)
Kezelés során				
Értékelték száma	988	983	996	995
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Öngyilkos magatartás	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Követés során				
Értékelték száma	807	816	800	805
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Öngyilkos magatartás	0	1 (0,1)	0	0
Öngyilkossági gondolatok	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

Egy véghezvitt öngyilkosság fordult elő, amely kezelés közben történt egy placebóval kezelt betegnél a nem pszichiátriai csoportban.

Az alábbi táblázat mutatja be az összetett neuropszichiátriai nemkívánatos esemény – mint elsődleges biztonságossági végpont – előfordulási gyakoriságát a **pszichiátriai kohorsz**nál kezelési csoportonként, illetve a placebóhoz viszonyított kockázati különbséget (RD, risk difference, 95%-os konfidencia intervallum, 95% CI).

Ezen felül a táblázat a súlyos intenzitású összetett nemkívánatos neuropszichiátriai (NPS) esemény végpont részlemezését mutatja:

	Pszichiátriai kohorsz n = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Kezelt betegek száma	1026	1017	1016	1015
Összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Kockázati különbség a placebohoz viszonyítva (95% -osCI)	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Az összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%):				
Szorongás ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depresszió ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Abnormális érzet ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Ellenségesség ^a	0	0	0	0
Nyugtalanág ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agresszió ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Téveszmék ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Hallucinációk ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Gyilkos gondolatok ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Mánia ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Pánik ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Pszichózis ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Öngyilkos magatartás ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Véghezvitt öngyilkosság ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
A súlyos intenzitású összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS: neuropszichiátriai; ^afokozat = súlyos intenzitású nemkívánatos esemény; ^bfokozat = közepesen súlyos és súlyos intenzitású nemkívánatos esemény; NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

Több eseményről számoltak be a **pszichiátriai kohorszba** sorolt betegeknél a kezelési csoportok mindegyikében, mint a nem pszichiátriai kohorszban, az összetett végpontbatartozó események előfordulási gyakorisága magasabb volt minden egyes aktív kezelést kapott csoportban, mint a placebo esetén. Mindemellett a vareniklin, a bupropion és a nikotinpótló terápia alkalmazása a pszichiátriai kohorszban sem járt az összetett elsődleges végpontban szereplő neuropszichiátriai nemkívánatos események szignifikánsan emelkedett kockázatával a placebóval összehasonlítva (a 95%-os konfidencia intervallum (CI) tartománya magában foglalta a nullát).

A pszichiátriai kohorszban az olyan betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossági gondolatok és/vagy öngyilkos magatartás lépett fel az „Az öngyilkosság kockázatának súlyosságát értékelő Columbia-féle skála” (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) alapján, hasonló volt a vareniklint, illetve a placebót kapott csoportok között a kezelés alatt és a kezelés nélküli követési időszakban, amint azt az alábbi táblázat mutatja:

	Pszichiátriai kohorsz n = 4074			
	Vareniklin n = 1026 n (%)	Bupropion n = 1017 n (%)	NRT n = 1016 n (%)	Placebo n = 1015 n (%)
Kezelés során				
Értékelték száma	1017	1012	1006	1006
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Öngyilkos magatartás	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Öngyilkossági gondolatok	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Utánkövetés során				
Értékelték száma	833	836	824	791
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Öngyilkos magatartás	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

A pszichiátriai csoportban nem fordult elő véghezvitt öngyilkosság.

A leggyakrabban jelentett nemkívánatos események a vareniklinnel kezelt betegeknél ebben a vizsgálatban hasonlítottak a forgalomba hozatalt megelőzően lefolytatott vizsgálatokban megfigyeltekhez.

Mindkét kohorszban a vareniklin kezelés superioritása statisztikailag is igazolódott a CO-szint mérésével igazolt absztinencia tekintetében a vizsgálat 9-12. hetében és a 9-24. hetében a bupropionnal, nikotintapasszal és placebóval kezelt vizsgálati alanyokkal összehasonlítva (lásd az alábbi táblázatot).

A legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

	Nem pszichiátriai kohorsz	Pszichiátriai kohorsz
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
A kezelések összehasonlítása: esélyhányados (95% CI), p érték		
Vareniklin a placebóhoz viszonyítva	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11) , P<0,0001
Bupropion a placebóhoz viszonyítva	2,26 (1,80, 2,85) , P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39) , P<0,0001
NRT a placebóhoz viszonyítva	2,30 (1,83, 2,90) , P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55) , P<0,0001
Vareniklin a bupropionhoz viszonyítva	1,77 (1,46, 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14) , P<0,0001
Vareniklin a NRT-hoz viszonyítva	1,74 (1,43, 2,10) , P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99) , P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
A kezelések összehasonlítása: esélyhányados (95% CI), p-érték		
Vareniklin a placebóhoz viszonyítva	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion a placebóhoz viszonyítva	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT a placebóhoz viszonyítva	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniklin a bupropionhoz viszonyítva	1,49 (1,20, 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniklin a NRT-hoz viszonyítva	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = a folyamatos absztinencia aránya (continuous abstinence rate); CI = konfidencia intervallum; NRT = nikotinpótló terápiás tapasz

Neuropszichiátriai biztonságossági metaanalízisek és megfigyeléses vizsgálatok:

Klinikai vizsgálatokból származó adatok elemzése nem igazolta, hogy a vareniklin a placebóhoz képest növelné a súlyos neuropszichiátriai események kockázatát. Független megfigyeléses vizsgálatok sem támasztották alá továbbá, hogy a vareniklinnel kezelt betegek esetében magasabb lenne a súlyos neuropszichiátriai események kockázata, mint a nikotinpótló terápiában részesülő (NPT) vagy a bupropionnal kezelt betegek esetében.

A kezelés abbahagyása:

A mellékhatások miatt a kezelést abbahagyók aránya a vareniklint szedők körében 11,4%, míg a placebót szedők esetében 9,7% volt. Ebben a csoportban a vareniklinnel kezelt betegek körében a leggyakoribb mellékhatásokra a következő abbahagyási arányok voltak jellemzőek: émelygés (2,7% vs. 0,6% a placebocsoportban), fejfájás (0,6% vs. 1,0% a placebocsoportban), álmatlanság (1,3% vs. 1,2% a placebocsoportban) és különös álmok (0,2% vs. 0,2% a placebocsoportban).

Klinikai vizsgálatok elemzése:

5 randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, 1907 betegen végzett (1130 vareniklin, 777 placebo), vizsgálat metaanalízisét végezték el azzal a céllal, hogy felmérjék az öngyilkossági gondolatokat és magatartást a Columbia – öngyilkosság súlyossági értékelő skála (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) szerint. Ez a metaanalízis tartalmazott egy olyan vizsgálatot (n=127), amelyben a betegek kórtörténetében schizofrenia vagy schizoaffektív zavar szerepelt, továbbá tartalmazott egy

olyan vizsgálatot is (n=525), amelyben a betegek kórtörténetében depresszió szerepelt. Az eredmények azt mutatták, hogy nem volt növekedés az öngyilkos gondolatok és/vagy magatartás incidenciájában a vareniklinel kezelt betegek esetében a placebóval kezelt betegekhez képest, amint az alábbi táblázat mutatja. Az öngyilkossági gondolatokról vagy magatartásról beszámoló 55 beteg közül 48 beteg (24 vareniklin, 24 placebo) ebben az előbb külön megnevezett két vizsgálatban vett részt. A másik három vizsgálatban csupán kevés beteg számolt be ilyen eseményről (4 vareniklin, 3 placebo).

Öngyilkossági gondolatokról vagy magatartásról (C-SSRS szerint) beszámoló betegek száma és kockázati hányadosa, 5 klinikai vizsgálat metaanalízise alapján (vareniklin vs. placebo):

	Vareniklin (n=1130)	Placebo (n=777)
Öngyilkossági gondolatokról és/vagy magatartásról beszámoló betegek száma* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expozíciós betegév	325	217
Kockázati hányados # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Közülük mindkét kezelési karban egy-egy beteg számolt be öngyilkos magatartásról

** A kezelés után legfeljebb 30 napon belül eseményt átélő betegek száma; a %-értékek nincsenek vizsgálat szerint súlyozva

Az incidenciaráta kockázati hányadosa 100 betegévenként

18 kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat metaanalízisét végezték el a vareniklin neuropszichiátriai biztonságosságának értékelésére. Ezek között a vizsgálatok között volt a C-SSRS-t alkalmazó fent leírt 5 vizsgálat is; a teljes betegszám 8521 volt (5072 vareniklin, 3449 placebo), a betegek közül néhányánál pszichiátriai állapotok álltak fenn. Az eredmények a kombinált neuropszichiátriai mellékhatások tekintetében (leszámítva az alvászavarokat) hasonló incidenciát mutattak a vareniklinel, mint a placebóval kezelt betegek esetében, a kockázati hányados értéke 1,01 volt (95% CI: 0,89–1,15). Ezen 18 vizsgálat összesített adatai a pszichiátriai események önálló kategóriáit tekintve hasonló incidenciát mutattak a vareniklinel és a placebóval kezelt betegek esetében. Az alábbi táblázat bemutatja azokat a leggyakrabban ($\geq 1\%$) jelentett mellékhatás-kategóriákat, amelyek a pszichiátriai biztonságossággal kapcsolatosak, leszámítva az alvászavarokat és alvási rendellenességeket.

A betegek legalább 1%-ánál jelentkező pszichiátriai mellékhatások, 18 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján:

	Vareniklin (n=5072)	Placebo (n=3449)
Szorongásos zavarok és tünetek	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressziós hangulati zavarok és rendellenességek	179 (3,5)	108 (3,1)
Hangulatzavarok és rendellenességek m.n.o.*	116 (2,3)	53 (1,5)

* m.n.o. = máshova nem osztályozott

A számok (százalékok) azt jelzik, hogy hány beteg számolt be az eseményről

Megfigyeléses vizsgálatok

Négy megfigyeléses vizsgálatban, amelyek mindegyike 10 000–30 000 vareniklint szedő beteget tartalmazott a korrigált elemzésben, hasonlították össze a súlyos neuropszichiátria események – beleértve a neuropszichiátriai hospitalizációkat, a halálos és nem halálos kimenetelű önsértést is – kockázatát a vareniklint szedő betegek és a nikotinpótló terápiában vagy bupropion-kezelésben részesülő betegek esetében. Mindegyik vizsgálat retrospektív kohorsz vizsgálat volt, és a betegek egy részének kórtörténetében pszichiátriai esemény is szerepelt. Minden vizsgálatban statisztikai módszereket alkalmaztak a zavaró tényezők korrigálására, beleértve a vareniklin felírását egészségesebb betegek számára, de az eredményekben maradhettek zavaró tényezők.

A vizsgálatok közül két vizsgálat nem talált különbséget a neuropszichiátriai hospitalizációk kockázatában a vareniklint szedő betegek és a nikotintapaszt használó betegek között (relatív házard: 1,14; 95% CI: 0,56–2,34 az első vizsgálatban, és 0,76; 95% CI: 0,40–1,46 a második vizsgálatban). Ebben a két vizsgálatban a különbségek kimutatásának statisztikai ereje korlátozott volt. A harmadik vizsgálat nem mutatott ki különbséget a sürgősségi osztályon történő megjelenés, illetve fekvőbeteg-ellátás során diagnosztizált pszichiátriai mellékhatások kockázatában a vareniklint szedő betegek és a

bupropionnal kezelt betegek között (relatív hazard: 0,85; 95% CI: 0,55–1,30). A forgalomba hozatalt követő beszámolók szerint a bupropion használata neuropszichiátriai mellékhatásokkal járhat. A negyedik vizsgálat nem mutatott ki bizonyítékot arra, hogy a halálos és nem halálos kimenetelű önsértés kockázata magasabb lenne a vareniklint szedő betegek körében, mint a nikotinpótló terápiában részesülő betegek körében (relatív hazard: 0,88; 95% CI: 0,52–1,49). Az észlelt öngyilkosság előfordulása ritka volt a bármely gyógyszeres kezelés megkezdését követő három hónapban (két eset a vareniklint szedő 31 260 beteg között és hat eset a nikotinpótló terápiában részesülő 81 545 beteg között).

Terhességi kohorszvizsgálat

Egy populációsintű kohorszvizsgálatban összehasonlították az *in utero* CHAMPIX-expozícióval jellemezhető csecsemőket (n = 335) a terhesség alatt dohányzó édesanyától született csecsemőkkel (n = 78 412), továbbá a nem dohányzó anyától született csecsemőkkel (n = 806 438). Ebben a vizsgálatban az *in utero* CHAMPIX-expozícióval jellemezhető csecsemőknél a terhesség alatt dohányzó édesanyától született csecsemőkkel összehasonlítva kisebb arányban fordultak elő veleszületett rendellenességek (3,6% vs. 4,3%), halvaszületés (0,3% vs. 0,5%), koraszülés (7,5% vs. 7,9%), a gesztációs korhoz viszonyított kis születési súly (12,5% vs. 17,1%) és korai burokrepedés (3,6% vs. 5,4%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A vareniklin maximális plazma-koncentrációja rendszerint a szájon át történő bevételt követő 3-4 órán belül alakul ki. Egészséges önkénteseknek adott ismételt orális dózisok esetén a dinamikus egyensúlyi állapot 4 napon belül alakult ki. Szájon át történő alkalmazás esetén a felszívódás gyakorlatilag teljes, és a szisztémás hasznosulás magas. A vareniklin orális biohasznosulását nem befolyásolja a táplálkozás vagy a napszak.

Eloszlás

A vareniklin megoszlik a szövetekben, köztük az agyban. A látszólagos megoszlási térfogat átlagértéke dinamikus egyensúlyi állapotban 415 liter (% CV = 50) volt. A vareniklin plazmafehérjekötődése alacsony ($\leq 20\%$), és független mind az életkortól, mind a vesefunkciótól. Rágcsálókban a vareniklin átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe.

Biotranszformáció

A vareniklin minimális mértékben metabolizálódik; 92%-a változatlan formában ürül ki a vizelettel, és kevesebb mint 10% választódik ki metabolitok formájában. A vizeletben található minor metabolitok közé tartozik a vareniklin-N-karbamoil-glükuronid és a hidroxivareniklin. A vérkeringésben a vareniklin képviseli a hatóanyagból származó anyag 91%-át. A vérkeringésben található minor metabolitok közé tartozik a vareniklin-N-karbamoil-glükuronid és az N-glükozil-vareniklin.

In vitro tanulmányok igazolták, hogy a vareniklin nem gátolja a P450 enzimeket ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). A gátlóképesség vizsgálata során tesztelt P450 enzimek közé az 1A2, a 2A6, a 2B6, a 2C8, a 2C9, a 2C19, a 2D6, a 2E1 és a 3A4/5 tartozott. Ezen felül humán hepatocytákban *in vitro* kimutatták, hogy a vareniklin nem indukálja a citokróm P450 1A2 és 3A4 aktivitását. Ezáltal nem valószínű, hogy a vareniklin megváltoztatná azon vegyületek farmakokinetikáját, amelyeket elsődlegesen a citokróm P450 enzimek metabolizálnak.

Elimináció

A vareniklin eliminációs féleletideje körülbelül 24 óra. A vareniklin vesén át történő eliminációja elsődlegesen glomeruláris filtráció révén zajlik, amely mellett aktív tubuláris szekréció is zajlik az OCT2 organikus katio-transzporter révén (lásd 4.5 pont).

Linearitás/nem-linearitás

A vareniklin farmakokinetikája egyszeri (0,1 – 3 mg) vagy ismételt 1 - 3 mg/nap dózisok esetén lineáris.

Farmakokinetikai tulajdonságok speciális betegcsoportokban

A vareniklin farmakokinetikája nem mutat klinikailag jelentős különbségeket az életkor, a rassz, a nem, a dohányzási státusz vagy az egyidejűleg szedett gyógyszerek vonatkozásában, amint azt speciális farmakokinetikai vizsgálatok és populációs farmakokinetikai elemzések igazolták.

Májkárosodás

Lényeges hepatikus metabolizmus hiányában a vareniklin farmakokinetikája nem változik májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vareniklin farmakokinetikája változatlan maradt enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin-clearance > 50 ml/perc és ≤ 80 ml/perc) esetén. Közepesen súlyos vesekárosodás (becsült kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és ≤ 50 ml/perc) esetén a vareniklin expozíció 1,5-szeresére emelkedett az ép vesefunkciójú személyekéhez képest (becsült kreatinin-clearance > 80 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (becsült kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegekben a vareniklin expozíció 2,1-szeres mértékben emelkedett. Végstádiumú vesebetegek esetében a hemodialízis hatékonyan eltávolította a vareniklint (lásd 4.2 pont).

Idősek: a vareniklin farmakokinetikája ép vesefunkciójú idős (65–75 éves) betegek esetében hasonló a fiatalabb felnőttekéhez (lásd 4.2 pont). Csökkent vesefunkciójú idős betegek esetében lásd a 4.2 pontot.

Gyermekek és serdülők:

A vareniklin egyszeri és ismételt adagolás utáni farmakokinetikáját 12–17 éves (egész éveket beleértve) gyermekeknél vizsgálták, és a vizsgált napi 0,5 mg-2 mg-os dózistartományban a dózissal megközelítőleg arányos volt. Az AUC (0-24) alapján értékelt, dinamikus egyensúlyi állapotú szisztémás expozíció > 55 kg testtömegű serdülőknél összehasonlítható volt a felnőtteknek adott hasonló dózisok esetében tapasztaltnal. A naponta kétszer adott 0,5 mg-os dózis esetében a dinamikus egyensúlyi állapotú napi vareniklinexpozíció magasabb volt (körülbelül 40%-kal) ≤ 55 kg testtömegű serdülőknél, mint amit a felnőtt populációban tapasztaltak. A hatásosságot és biztonságosságot 18 éves kor alatti gyermekeknél nem igazolták, és az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, fertilitási és embryo-foetalis fejlődési – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Hím patkányokban, melyeknek 2 éven át adtak vareniklint, a hibernoma (a barna zsírszövet tumora) gyakoriságának dóziszfüggő emelkedését mutatták ki. A vareniklinnel kezelt vemhes patkányok utódaiban a fertilitás csökkenését figyelték meg, és fokozódott a riasztó hanghatásokra adott válasz (lásd 4.6 pont). Ezen hatásokat csak a maximális humán expozíciónál sokkal nagyobbak tekintett adagok mellett figyelték meg, ami a klinikai alkalmazás szempontjából csekély relevanciára utal. Nem klinikai adatok azt jelzik, hogy a vareniklin pozitív, bár a nikotinéval kisebb mértékű megerősítő tulajdonságokkal rendelkezik. Emberen végzett klinikai vizsgálatokban a vareniklin kisfokú abúzuspotenciált mutatott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz
vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 400
indigókarmin alumínium lakk (E132)
triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

HDPE tartály: 2 év.

Buboréksomagolás: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

HDPE tartály: Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Csomagok fenntartó adagoláshoz

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVCbuboréksomagolás 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás 56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVCbuboréksomagolás 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVCbuboréksomagolás 56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás 112 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás 140 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buborékcsomagolás 56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buborékcsomagolás 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buborékcsomagolás 56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buborékcsomagolás 112 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buborékcsomagolás 140 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolásban, dobozban.

56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmazó nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén gyermekbiztonsági zárral és alumínium fólia / polietilén indukciós zárólapal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/360/002
EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013
EU/1/06/360/015
EU/1/06/360/016
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. szeptember 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg filmdoboz
CHAMPIX 1 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmdobozként 0,5 mg vareniklin (tartarát formájában).
Filmdobozként 1 mg vareniklin (tartarát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz.

4 mm × 8 mm-es , 0,5 mg filmdoboz: fehér, kapszula formájú, bikonvex tabletta, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „CHX 0.5” mélynyomású jelöléssel ellátva.

5 mm × 10 mm-es , 1 mg filmdoboz: világoskék, kapszula formájú, bikonvex tabletta, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „CHX 1.0” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CHAMPIX a dohányzástól való leszokás elősegítésére javallott felnőtteknek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag naponta kétszer 1 mg vareniklin az alábbi 1 hetes titrálást követően:

1 – 3. nap	0,5 mg naponta egyszer
4 – 7. nap	0,5 mg naponta kétszer
8. nap – a kezelés vége	1 mg naponta kétszer

A betegnek ki kell jelölnie egy időpontot a dohányzás abbahagyására. A CHAMPIX adagolását általában 1-2 héttel ezen dátum előtt kell elkezdni (lásd 5.1 pont). A beteget 12 hétig kell CHAMPIX-szal kezelni.

A dohányzást a 12. hét végén sikeresen abbahagyó betegeknél egy újabb 12 hetes kezelési időszak megfontolható napi kétszer 1 mg CHAMPIX adásával az absztinencia fenntartása érdekében (lásd 5.1 pont).

A dohányzástól a CHAMPIX segítségével történő leszokás fokozatos módját fontolóra kell venni azon betegek esetében, akik nem képesek, vagy nem hajlandók a dohányzást hirtelen abbahagyni. A kezelés első 12 hetében a betegeknek csökkenteniük kell a dohányzást, majd ezen kezelési időszak végére teljesen abba kell hagyniuk. Ezután tovább kell szedniük a CHAMPIX-ot újabb 12 hétig, így a kezelés összesen 24 hétig fog tartani (lásd 5.1 pont).

Azoknak a betegeknek, akik motiváltak a dohányzás abbahagyásában, de nem sikerült leszokniuk a dohányzástól az előző CHAMPIX-terápia alatt, vagy akik a kezelés után visszaestek, a CHAMPIX használata előnyös lehet egy újabb leszokási kísérlet során (lásd 5.1 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a CHAMPIX mellékhatásait nem tudják tolerálni, a dózis átmenetileg, vagy tartósan napi kétszer 0,5 mg-ra csökkenthető.

A dohányzás abbahagyását segítő terápiában közvetlenül a kezelés utáni időszakban a dohányzásra való visszaszokás kockázata fokozott. A visszaesés szempontjából magas kockázatú betegeknél a fokozatos dóziscsökkentés megfontolható (lásd 4.4 pont).

Idősek

Időskorú betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont). Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent vesefunkció, a gyógyszert felíró orvosnak tekintetbe kell vennie az idős betegek veseműködését.

Vesekárosodás

Enyhe (becsült kreatinin-clearance > 50 ml/perc és ≤ 80 ml/perc), illetve közepesen súlyos (becsült kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és ≤ 50 ml/perc) vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, akik nem tolerálható mellékhatásokat tapasztalnak, az adag napi egyszer 1 mg-ra csökkenthető.

Súlyos vesekárosodás esetén (becsült kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a CHAMPIX ajánlott dózisa naponta egyszer 1 mg. Az adagolást az első 3 napon naponta egyszer 0,5 mg kezdő dózissal kell indítani, majd naponta egyszer 1 mg-ra növelni. A végstádiumú vesebetegségben szenvedők CHAMPIX-kezeléséről rendelkezésre álló, korlátozott klinikai tapasztalat alapján ebben a betegpopulációban nem ajánlott a CHAMPIX-kezelés (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegnél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A CHAMPIX biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A CHAMPIX tablettát szájon át kell bevenni, és egészben, vízzel kell lenyelni. A CHAMPIX bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dohányzás abbahagyásának hatása

A dohányzás CHAMPIX-szal vagy a nélkül történő abbahagyásából eredő élettani változások megváltoztathatják egyes gyógyszerek farmakokinetikai vagy farmakodinamikai tulajdonságait, melynek következtében szükségessé válhat dózissuk módosítása (példaképpen említhető a teofillin, a warfarin és az inzulin). A dohányzás indukálja a CYP1A2 enzimet, így a dohányzás abbahagyása a CYP1A2 szubsztrátok plazmaszintjének emelkedéséhez vezethet.

Neuropszichiátriai tünetek

A forgalomba hozatalt követően magatartásbeli vagy gondolkodásbeli változásokról, szorongásról, pszichózisról, hangulatváltozásról, agresszív viselkedésről, depresszióról, öngyilkossági

gondolatokról, öngyilkos magatartásról és öngyilkossági kísérletekről számoltak be olyan betegeknek, akik CHAMPIX-szal próbáltak leszokni a dohányzásról.

Egy nagyméretű, randomizált, kettős vak, aktív és placebo-kontrollos vizsgálatot folytattak le a súlyos neuropszichiátriai események kockázatának összehasonlítására olyan betegeknek, akiknek kórelőzményében szerepeltek, illetve akiknél nem szerepeltek pszichiátriai betegségek, és akik a dohányzás megszüntetésére irányuló, vareniklinnel, bupropionnal, nikotinpótló terápiás (nicotine replacement therapy, NRT) tapasszal vagy placebóval folytatott kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges biztonságossági végpontja a forgalomba hozatalt követően bejelentett neuropszichiátriai nemkívánatos eseményekből tevődött össze.

Az összetett elsődleges biztonságossági végpontban szereplő súlyos neuropszichiátriai nemkívánatos eseményeket tekintve a vareniklin alkalmazása az olyan betegeknek, akiknek kórelőzményében szerepelt, illetve nem szerepelt pszichiátriai betegség, a placebóhoz viszonyítva nem járt emelkedett kockázattal (lásd 5.1 pont, **Farmakodinámiás tulajdonságok – vizsgálat, amelyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség, másrészt olyan betegek vettek részt, akiknél nem szerepelt pszichiátriai betegség a kórelőzményben**).

A depressziós hangulat, amely ritka esetben öngyilkossági gondolatokkal és öngyilkossági kísérlettel jár együtt, a nikotin megvonási tünete lehet.

A klinikusoknak tisztában kell lenniük annak lehetőségével, hogy súlyos neuropszichiátriai tünetek léphetnek fel a dohányzásról való leszokás során a betegeknek, történjen az akár kezeléssel, vagy anélkül. Ha súlyos neuropszichiátriai tünetek lépnek fel a vareniklin-kezelés alatt, a betegeknek azonnal abba kell hagyniuk a vareniklin szedését, és egészségügyi szakemberhez kell fordulniuk a kezelés újraértékelése céljából.

Pszichiátriai betegségek a kórelőzményekben

A dohányzásról való leszokást, történjen az akár farmakoterápiával, akár anélkül, a háttérben meghúzódó pszichiátriai betegségek (pl. depresszió) romlásával jár.

A CHAMPIX-szal a dohányzásról való leszokással kapcsolatban folytatott vizsgálatok adatokkal szolgáltak az olyan betegekről, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepeltek (lásd 5.1 pont).

Egy, a dohányzásról való leszokást tanulmányozó klinikai vizsgálatban a kezeléstől függetlenül gyakrabban jelentettek neuropszichiátriai nemkívánatos eseményeket olyan betegeknek, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepeltek, mint azoknál, akiknek a kórelőzményében nem szerepeltek pszichiátriai betegségek (lásd 5.1 pont).

Körültekintően kell eljárni az olyan betegek esetében, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai betegségek szerepelnek, és az ilyen betegeket ennek megfelelően kell tájékoztatni.

Görcsrohamok

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően a CHAMPIX-szal kezelt betegeknek görcsrohamokról számoltak be, akár voltak a kórelőzményükben görcsrohamok, akár nem. A CHAMPIX-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegnél, akik kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek, vagy a görcsküszöböt potenciálisan csökkentő egyéb körülmények állnak fenn.

A kezelés abbahagyása

A kezelés végén a CHAMPIX abbahagyása fokozott ingerlékenységgel, dohányzási kényszerrel, depresszióval és/vagy álmatlansággal társult a betegek legfeljebb 3%-ában. A gyógyszer felírójának erről tájékoztatnia kell a beteget, és megbeszélni vele, vagy megfontolni a fokozatos dóziscsökkentés szükségességét.

Cardiovascularis események

A CHAMPIX-ot szedő betegeket tájékoztatni kell arról, hogy értesítsék kezelőorvosukat, amennyiben új vagy súlyosbodó cardiovascularis tüneteket tapasztalnak, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha myocardialis infarktus vagy stroke bármilyen jeleit vagy tüneteit észlelik (lásd 5.1. pont).

Túlérzékenységi reakciók

Vareniklinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat, köztük angiooedemát jelentettek. Klinikai jelei az arc, száj (nyelv, ajkak és fogíny), a nyak (torok és gége) és a végtagok duzzanata. Légzési elégtelenség miatt azonnali orvosi beavatkozást igénylő, életet veszélyeztető angiooedema ritka eseteit jelentették. Azoknak a betegeknél, akiknél ezek a tünetek jelentkeznek, abba kell hagyniuk a vareniklinnel történő kezelést, és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat.

Bőrreakciók

Vareniklint szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritka, de súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens-Johnson-szindrómát és erythema multiformét jelentettek. Tekintettel arra, hogy ezek a bőrreakciók életveszélyesek lehetnek, a betegeknél a kiütés vagy bőrreakció első jelére abba kell hagyniuk a kezelést, és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vareniklin jellemzői és az ezidáig rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok alapján a CHAMPIX-nak nincsenek klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásai. A CHAMPIX, illetve az alább felsorolt, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagolásának módosítása nem ajánlott.

In vitro vizsgálatok adatai alapján nem valószínű, hogy a vareniklin megváltoztatja az elsődlegesen a citokróm P450 enzimek által metabolizált hatóanyagok farmakokinetikáját.

Ezen felül, mivel a vareniklin metabolizmusa a clearance-értékének kevesebb mint 10%-át képviseli, nem valószínű, hogy a citokróm P450 rendszert ismertén befolyásoló hatóanyagok megváltoztatják a vareniklin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont), így nem szükséges a CHAMPIX dózisának módosítása.

In vitro vizsgálatok igazolják, hogy a vareniklin terápiás koncentrációkban nem gátolja a humán renális transzportfehérjéket. Ezért nem valószínű, hogy a vareniklin befolyásolja a vesével kiválasztódó hatóanyagok (pl. metformin – lásd alább) kiürülését.

Metformin

A vareniklin nem befolyásolta a metformin farmakokinetikáját. A metforminnak nem volt hatása a vareniklin farmakokinetikájára.

Cimetidin

A cimetidin és a vareniklin egyidejű alkalmazása a vese clearance-értékének csökkenése miatt a vareniklin szisztémás expozícióját 29%-kal emelte. Normál, illetve enyhén- vagy közepesen súlyosan károsodott vesefunkciójú betegek körében, egyidejű cimetidin-alkalmazás esetén az adagolás módosítása nem ajánlott. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a cimetidin és a vareniklin egyidejű alkalmazása kerülendő.

Digoxin

A vareniklin nem változtatta meg a digoxin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját.

Warfarin

A vareniklin nem módosította a warfarin farmakokinetikáját. A vareniklin nem befolyásolta a protrombin időt (INR). Önmagában a dohányzás abbahagyása változásokat eredményezhet a warfarin farmakokinetikájában (lásd 4.4 pont).

Alkohol

Korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre a vareniklin és az alkohol közötti bármilyen lehetséges interakcióról. A forgalomba hozatal után érkeztek jelentések arról, hogy a vareniklinnel kezelt betegek esetében az alkohol kábító hatásai erősödnek. Nem igazoltak ok-okozati összefüggést ezen események és a vareniklin-használat között.

A dohányzás abbahagyását elősegítő egyéb terápiákkal való alkalmazás

Bupropion

A vareniklin nem módosította a bupropion dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját.

Nikotinpótló terápia (NRT)

Amikor transzdermális nikotinpótló terápiát és vareniklint alkalmaztak 12 napon át dohányosok körében, statisztikailag szignifikáns mértékű átlagos szisztolés vérnyomáscsökkenést (2,6 Hgmm átlagértéket) mértek a vizsgálat utolsó napján. Ebben a tanulmányban az émelygés, a fejfájás, a hányás, a szédülés, a dyspepsia és a fáradtságérzet nagyobb volt a kombinált kezelésben részesülők, mint a csak transzdermális nikotinpótló terápiát kapók között.

A CHAMPIX biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták más, a dohányzás abbahagyását elősegítő terápiákkal való kombinációban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vareniklin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat azt igazolja, hogy a vareniklinnek nincs malformatív vagy föto / neonatális toxikus hatása (lásd 5.1 pont).

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A vareniklin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt (lásd 5.1 pont).

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a vareniklin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a vareniklin kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatás folytatásáról/felfüggesztéséről, illetve a CHAMPIX-kezelés folytatásáról/abbahagyásáról szóló döntés során figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, illetve a CHAMPIX-kezelés előnyeit a nő számára.

Termékenység

A vareniklinnel kapcsolatban nincsenek termékenységre vonatkozó klinikai adatok.

Patkányokon végzett standard him és nőstény reprodukív vizsgálatok alapján a nemklinikai adatokban nem mutatkozott az emberre különleges veszélyt jelentő hatás (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CHAMPIX kismértékben vagy mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A CHAMPIX szédülést, álmoságot és átmeneti eszméletvesztést idézhet elő, így befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára azt kell javasolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek

bonyolult gépeket, illetve ne kezdjenek potenciálisan kockázatos tevékenységekbe, ameddig nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e a tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességüket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dohányzásról kezeléssel vagy a nélkül történő leszokáshoz különféle tünetek társulnak. Például dysphoriás vagy nyomott hangulatot, álmatlanságot, ingerlékenységet, frusztrációt vagy dühöt, szorongást, koncentrációs nehézséget, nyugtalanságot, csökkent pulzusszámot, fokozott étvágyat, illetve testtömeg-gyarapodást jelentettek a dohányzásról való leszokást megkísérlő betegek körében. A CHAMPIX vizsgálatok tervezése, illetve analízise során nem történt kísérlet arra, hogy megkülönböztessék egymástól a vizsgálati gyógyszerrel történő kezeléssel, illetve az esetlegesen a nikotinelvonással összefüggésbe hozható mellékhatásokat. A mellékhatások a forgalomba hozatal előtti, fázis II-III. vizsgálatokból származó adatok elemzésén alapulnak, és 18 placebo-kontrollos, körülbelül 5000 vareniklinnel kezelt beteggel végzett, forgalomba hozatal előtti, illetve utáni vizsgálat összesített adatai alapján lettek frissítve.

A kiindulási titrálási időszakot követően az ajánlott, napi kétszer 1 mg dózissal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény az émelygés volt (28,6%). Az esetek többségében az émelygés a kezelés korai időszakában jelentkezett enyhe vagy közepesen súlyos jelleggel, és ritkán vezetett a kezelés felfüggesztéséhez.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerinti csoportosításban minden olyan mellékhatás szerepel, amely a placebocsoportban megfigyeltnél nagyobb incidenciával fordult elő (nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$) és ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$)). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer-mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	nasopharyngitis
Gyakori	bronchitis, sinusitis
Nem gyakori	gombafertőzés, vírusfertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	csökkent vérlemezkeszám
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	testtömeg-gyarapodás, csökkent étvágy, fokozott étvágy
Nem gyakori	hyperglykaemia
Ritka	diabetes mellitus, polydipsia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	különös álmok, álmatlanság
Nem gyakori	öngyilkossági gondolatok, agresszió, pánikreakció, gondolkodási zavar, nyugtalanság, hangulatingadozások, depresszió*, szorongás*, hallucináció*, fokozott libidó, csökkent libidó
Ritka	pszichózis, somnambulizmus, kóros viselkedés, dysphoria, gondolkodás megláthatatlansága
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	aluszékonyság, szédülés, ízérzés zavara
Nem gyakori	görcsroham, remegés, letargia, hypaesthesia
Ritka	cerebrovascularis esemény, izomhipertónia, dysarthria, koordinációs zavar, csökkent ízérzés, cirkadián ritmus felborulásával összefüggő alvászavar
Nem ismert	átmeneti eszméletvesztés

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer-mellékhatások
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	conjunctivitis, szemfájdalom
Ritka	scotoma, sclera elszíneződés, mydriasis, photophobia, myopia, fokozott könnytermelődés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	fülzúgás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, tachycardia, palpitatio, szívfrekvencia megemelkedése
Ritka	pitvarfibrilláció, ST-depresszió az EKG-n, T-hullám amplitúdó csökkenése az EKG-n
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	vérnyomás emelkedés, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	dyspnoea, köhögés
Nem gyakori	felső légúti gyulladás, pangás a légútakban, dysphonia, allergiás rhinitis, torokirritáció, pangó melléküregek, felső légúti köhögés szindróma, orrfolyás
Ritka	gégefájdalom, horkolás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	émelygés
Gyakori	gastrooesophagealis refluxbetegség, hányás, székrekedés, hasmenés, puffadás, hasi fájdalom, fogfájás, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság
Nem gyakori	haematochesia, gastritis, székelési szokások megváltozása, eructatio, aphtás stomatitis, ínyfájdalom
Ritka	haematemesis, rendellenes széklet, lepedékes nyelv
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	kiütés, pruritus
Nem gyakori	erythema, acne, hyperhydrosis, éjszakai veritékezés
Ritka	Súlyos bőrreakciók, köztük Stevens-Johnson-szindróma és erythema multiforme, angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	arthralgia, myalgia, hátfájás
Nem gyakori	izomgörcsök, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Ritka	ízületi merevség, costochondritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	pollakisuria, nocturia,
Ritka	glycosuria, polyuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	menorrhagia
Ritka	hüvelyfolyás, szexuális diszfunkció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	mellkasi fájdalom, fáradtságérzet
Nem gyakori	mellkasi diszkomfortérzet, influenzaszerű betegség, pyrexia, asthenia, rossz közérzet
Ritka	hideg érzet, ciszta
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	kóros májfunkciós eredmények
Nem gyakori	kóros ondivizsgálati eredmény, emelkedett C-reaktívprotein-szint, csökkent vércalciumszint
* A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses kohorsz vizsgálat alapján becsült gyakoriságok.	

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A forgalomba hozatalt megelőzően végzett klinikai vizsgálatok során túladagolásról nem számoltak be.

Túladagolás esetén, szükség szerint a szokásos szupportív kezeléseket kell elvégezni.

A vareniklinről kimutatták, hogy végstádiumú vesebetegség esetén dializálható (lásd 5.2 pont), de nincs tapasztalat a túladagolást követő dialízissel kapcsolatban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei ; Addiktív zavarokban használt gyógyszerek; Nikotinfüggőségben használt gyógyszerek, ATC kód: N07BA03

Hatásmechanizmus

A vareniklin nagy affinitással és szelektivitással kötődik az $\alpha 4\beta 2$ neuronális nikotinerger acetilkolin receptorokhoz, ahol parciális agonista hatást fejt ki, vagyis olyan hatóanyag, amelynek a nikotinhoz képest alacsonyabb intrinszik agonista aktivitása van, és a nikotin jelenlétében antagonistát fejt ki.

In vitro elektrofiziológiai és *in vivo* neurokémiai tanulmányokban kimutatták, hogy a vareniklin az $\alpha 4\beta 2$ neuronális, nikotinerger acetilkolin-receptorokhoz kötődik, és serkenti a receptor által közvetített aktivitást, de a nikotinhoz képest lényegesen alacsonyabb szinten. A nikotin kompetitív módon kötődik ugyanahhoz a humán $\alpha 4\beta 2$ nAChR kötőhelyhez, amelyhez a vareniklin is, de ez utóbbi nagyobb affinitással. Ezáltal a vareniklin hatékonyan képes gátolni a nikotinnak azt a képességét, hogy teljes mértékben aktiválja a $\alpha 4\beta 2$ receptorokat és a mezolimbikus dopamin rendszert, azt a neuronális mechanizmust, amely a dohányzás során tapasztalt pozitív megerősítés és „jutalom” alapját képezi. A vareniklin nagyon szelektív, és intenzívebben kötődik az $\alpha 4\beta 2$ receptor altípushoz ($K_i = 0,15$ nM), mint más, gyakori nikotinerger receptorokhoz ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) vagy a nem nikotinerger-receptorokhoz és transzporterekhez ($K_i > 1$ μ M, kivéve a 5-HT₃ receptorokat: $K_i = 350$ nM).

Farmakodinámiás hatások

A CHAMPIX hatásossága a dohányzás abbahagyásában a parciális $\alpha 4\beta 2$ nikotinerger-receptor agonista aktivitásból ered. Az ezen receptorhoz történő kötődés elégséges a nikotin utáni vágy és a megvonás tüneteit mérséklő hatás (agonista aktivitás) kiváltására, míg ezzel párhuzamosan, a nikotin $\alpha 4\beta 2$ -receptorokhoz kötődésének megakadályozásával (antagonista aktivitás) a dohányzással járó „jutalmat” és pozitív megerősítő hatásokat csökkenti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dohányzástól való leszokást elősegítő terápiák nagyobb valószínűséggel vezetnek sikerre olyan betegeknek, akik motiváltak a dohányzás abbahagyásában, és akik további tanácsadásban és támogatásban részesülnek.

A CHAMPIX dohányzás abbahagyásában mutatott hatásosságát 3 klinikai vizsgálatban bizonyították, melyet krónikus dohányzók (napi ≥ 10 cigaretta) körében végeztek. Kétezer-hatszázötvenkilenc (2619) beteg szedett napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (melyet az első héten titráltak), míg 669 beteg napi kétszer 150 mg (szintén feltitrált) bupropiont és 684 beteg placebót kapott.

Összehasonlító klinikai vizsgálatok

Két azonos, kettős vak klinikai vizsgálat hasonlította össze prospektíven a CHAMPIX (napi kétszer 1 mg), a nyújtott hatású bupropion (napi kétszer 150 mg) és a placebo hatásosságát a dohányzás abbahagyásában. Ezekben az 52 hetes időtartamú vizsgálatokban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 40 hetes kezelésmentes időszak követett.

A két vizsgálat primer végpontja a szén-monoxid (CO)-szint mérésével igazolt, 4 hetes folyamatos absztinenciara (4W-CQC) volt a 9. héttől a 12. hét végéig. A CHAMPIX elsődleges végpontja statisztikai előnyt bizonyított a bupropionnal és a placebóval szemben.

A 40 hetes kezelésmentes időszakot követően a kiemelt másodlagos végpont mindkét vizsgálatban az 52. héten értékelt folyamatos absztinenciara (Continuous Abstinence Rate, CA) volt, mely definíciója szerint azon összes kezelt személyek arányát jelentette, akik nem dohányoztak (egyetlen szippantást sem) a 9. hét elejétől az 52. hét végéig, és az általuk kilélegzett levegő CO-szintje nem volt > 10 ppm.

A két vizsgálat 4W-CQR (9. héttől a 12. hét végéig) és CA rátáit (a 9. héttől az 52. hét végéig) az alábbi táblázat mutatja:

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

A dohányzás utáni vágyat, megvonási tüneteket és pozitív megerősítő hatásokat jelentő betegek

Az 1. és a 2. vizsgálatban az aktív kezelési fázisban a dohányzás utáni vágy és a megvonási tünetek a placebohoz képest szignifikánsan csökkentek a CHAMPIX csoportba randomizált betegek körében. A CHAMPIX a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a dohányzás pozitív megerősítő hatásait is, amely a kezelés során dohányzó betegekben fenntartja a dohányzás szokását. A vareniklin hatását a dohányzás utáni vágyra, a megvonási tünetekre és a megerősítő hatásokra nem mérték a kezelésmentes, hosszútávú követési fázisban.

Az absztinencia fenntartásának vizsgálata

A harmadik vizsgálat egy kiegészítő, 12 hetes CHAMPIX-terápiának absztinencia fenntartásában mutatott előnyét értékelte. Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegek (n = 1927) nyílt elrendezésben, 12 héten át, napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot kaptak. A 12. héten a dohányzást abbahagyó betegeket két csoportba randomizálták, az egyik csoport (napi kétszer 1 mg) CHAMPIX-ot, míg a másik placebót szedett további 12 héten át a vizsgálat teljes, 52 hetes időtartamában.

A vizsgálat elsődleges végpontja a CO-szint méréssel igazolt, a 13-24. kezelési hetek közötti folyamatos absztinenciara volt a kettős-vak fázisban. Egy jelentős másodlagos végpont a 13-52. hét folyamatos absztinenciara (CA) volt.

Ez a vizsgálat a placebohoz képest igazolta a napi kétszer 1 mg CHAMPIX további 12 hetes alkalmazásának előnyét a dohányzástól való leszokás fenntartásában; a kezelés placebóval szembeni előnye a folyamatos absztinenciara az 52 hét alatt végig fennmaradt (esélyhányados = 1,35, p = 0,0126). A legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciájának összehasonlítása

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Különbség (CI 95%)	Esélyhányados (CI 95%)
CA* 13-24. hét	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3, 15)
CA* 13-52. hét	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1, 70)

*CA: Folyamatos absztinenciaráta

Jelenleg korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a CHAMPIX fekete populációban történő alkalmazását illetően a klinikai hatékonyság megállapításához.

Az 1-5. héten belüli flexibilis abbahagyási dátum

A vareniklin hatékonyságát és biztonságosságát olyan dohányosoknál értékelték, akik az abbahagyás dátumaként a kezelés 1. és 5. hete közötti időpontot választhatták. Ebben a 24 hetes időtartamú vizsgálatban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 12 hetes kezelésmentes követési időszak követett. A 4 hetes folyamatos leszokási ráta (4W CQR) (a 9. héttől a 12. hét végéig) a vareniklin esetén 53,9%, a placebokaron 19,4% volt (különbség = 34,5%, 95% CI: 27,0% – 42,0%), és a folyamatos absztinenciaráta (CA) a 9. héttől a 24. hétig 35,2% (vareniklin) vs. 12,7% (placebo) volt (különbség = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Azoknak a betegek, akik 1-2 héten belül nem akarták vagy nem tudták kitűzni az abbahagyás tervezett dátumát, felajánlható volt, hogy a kezelés elkezdését követő 5 héten belül választhatják meg az egyéni abbahagyási dátumot.

Újbóli CHAMPIX-kezelésben részesült betegek vizsgálata:

A CHAMPIX-ot egy kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 494 beteg részvételével, akik a CHAMPIX segítségével már megpróbálták leszokni a dohányzásról, de vagy nem sikerült nekik, vagy a kezelés után visszaestek. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél aggasztó nemkívánatos esemény jelentkezett a korábbi kezelés során. A betegeket a 12 hetes kezelésre 1:1 arányban véletlenszerűen a napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot szedő (n=249) vagy a placebo-t szedő csoportba (n=245) osztották be, és a kezelés után még legfeljebb 40 héten át nyomon követték őket. A vizsgálatba beválasztott betegek a jelen vizsgálat előtt legalább három hónappal korábban már megpróbálták leszokni a dohányzásról a CHAMPIX segítségével (legalább kéthetes teljes kezelési időtartammal), és már legalább négy hete dohányoztak.

A CHAMPIX-szal kezelt betegek esetében a CO-szint méréssel igazolt absztinenciaráta magasabb volt a 9. és a 12. hét között, és a 9. és az 52. hét között is. A legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciájának összehasonlítása

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Esélyhányados (95% CI), p érték
CA* 9-12. hét	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* 9-52. hét	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

*CA: Folyamatos absztinenciaráta

A dohányzásról való leszokás fokozatos módszere

A CHAMPIX-ot egy 52 hetes, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 1510 olyan beteg részvételével, akik nem voltak képesek, vagy hajlandók leszokni a dohányzásról 4 hét alatt, viszont szerették volna fokozatosan csökkenteni a dohányzást egy 12 hetes időszak alatt, melynek végére teljesen abbahagyják a dohányzást. A betegek randomizáltan napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (n = 760) vagy placebót (n = 750) kaptak 24 hétig, majd a kezelést követően az 52. hétig megfigyelték őket. A betegeket arra utasították, hogy a kezelés első négy hetének végére legalább 50%-kal csökkentsék a naponta elszívott cigaretták számát, majd további 50%-os csökkenést érjenek el a kezelés 4. hetétől a 8. hétig azzal a céllal, hogy a 12. hét végére elérjék a teljes absztinenciát. A kezdeti 12 hetes csökkentési fázis után a betegek újabb 12 hétig kapták a kezelést. A CHAMPIX-kezelésben

részesült betegek a placebohoz képest szignifikánsan magasabb folyamatos absztinenciáráta (CA) érték el, a legfontosabb eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

A Champix-szal és a placebóval kezelt betegek folyamatos absztinenciárájának összehasonlítása

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

*CA: Folyamatos absztinenciáráta

Ebben a vizsgálatban a CHAMPIX biztonságossági profilja megfelelt a forgalomba hozatal előtti vizsgálatokban megfigyeltnek.

Cardiovascularis betegségben szenvedő betegek

A CHAMPIX-ot egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték stabil, legalább 2 hónapja diagnosztizált cardiovascularis betegségben (nem hypertonia vagy hypertonia mellett jelentkező egyéb betegség) szenvedő betegeknél. A betegek 12 héten keresztül random módon kaptak napi kétszer 1 mg CHAMPIX-ot (n = 353) vagy placebót (n = 350), majd a kezelést követően 40 hétig megfigyelték őket. A 4 hetes folyamatos leszokási ráta (CQR) a vareniklin esetén 47,3%, a placebokaron 14,3% volt, és a folyamatos absztinenciáráta (CA) a 9. héttől az 52. hétig 19,8% (vareniklin) vs. 7,4% (placebo) volt.

A haláleseteket és a súlyos cardiovascularis eseményeket egy független bizottság értékelte. A következő értékelt események $\geq 1\%$ gyakorisággal fordultak elő mindkét vizsgálati csoportban a vizsgálat idején (vagy a kezelés utáni 30 -napos időszakban): nem halálos kimenetelű myocardialis infarktus (1,1% a CHAMPIX-szal kezelt vs. 0,3% a placebocsoportban), angina pectoris miatti kórházi kezelés (0,6% vs. 1,1%). A kezelés utáni 52. hétig tartó megfigyelés során a vizsgált esetek közé tartozott a coronaria revascularizáció szükségessége (2,0% vs. 0,6%), hospitalizáció angina pectoris miatt (1,7% vs. 1,1%), és újonnan diagnosztizált perifériális érbetegség (PVD), illetve PVD eljárásra történő felvétel (1,4% vs. 0,6%). Néhány beteg, akiknél coronaria revascularizációra volt szükség, az eljárás során a nem halálos kimenetelű MI kezelése és angina miatti hospitalizáció részeként esett át. Az 52 hetes vizsgálat alatt cardiovascularis halál a CHAMPIX-karon a betegek 0,3%-ánál és a placebokaron a betegek 0,6% -ánál fordult elő.

7002 beteggel (4190 CHAMPIX, 2812 placebo) folytatott, 12 hetes vagy annál hosszabb kezelési időtartamú, 15 klinikai vizsgálat metaanalízisét végezték el, hogy szisztematikusan felmérjék a CHAMPIX cardiovascularis biztonságosságát. A fent leírt, stabil cardiovascularis betegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatot is belevették a metaanalízisbe.

A legfontosabb cardiovascularis biztonságossági analízis magában foglalta a jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményeknek (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]), mint cardiovascularis halálozás, nem halálos myocardialis infarctus és nem halálos stroke, mint összetett végpontnak az előfordulását és időbeli megjelenését. Ezeket a végpont részét képező eseményeket egy, a vizsgálatot nem ismerő, független bizottság határozta meg. Összességében, kisszámú MACE esemény fordult elő a metaanalízis részét képező vizsgálatok során a kezelés alatt (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Továbbá, kisszámú MACE esemény fordult elő a kezelést követő 30 napon belül (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

A metaanalízis azt mutatta, hogy a CHAMPIX-expozíció a kezelés alatt a betegeknél 2,83-as (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-10,55; p = 0,12) és a kezelést követő 30 napon belül 1,95-ös (95%-os konfidencia intervallum: 0,79-4,82, p = 0,15) relatív házárdot eredményezett a MACE eseményekre nézve. Ez megegyezik a MACE események becsült emelkedésével (6,5 MACE esemény/1000 beteg és 6,3 MACE esemény/1000 beteg az expozíciónak megfelelően). A MACE események relatív házárda magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a dohányzáson kívül más cardiovascularis kockázati tényezők is jelen voltak, mint azoknál a betegeknél, akiknél a dohányzáson kívül más cardiovascularis kockázati tényezők nem voltak jelen. A placebókkal összehasonlítva a

CHAMPIX karokon azonos volt az összmortalitás (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) és a cardiovascularis mortalitás (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) aránya.

Cardiovascularis biztonságossági értékelési vizsgálat pozitív és negatív pszichiátriai anamnézisű betegek körében

A CHAMPIX cardiovascularis (CV) biztonságosságát először egy parent vizsgálatban (lásd 5.1 pont – „*Neuropszichiátriai biztonságosság*”) értékelték olyan betegek közreműködésével, akik kórelőzménye a pszichiátriai betegségek tekintetében pozitív vagy negatív volt, majd ennek kezelés nélküli kiterjesztésében, a cardiovascularis biztonságossági értékelési vizsgálatban. Ez utóbbiba a parent vizsgálatot (n = 8058) teljesítő 6293 beteg közül 4595-öt vontak be, és követtek 52 héten át. A parent vizsgálatban kezelt összes beteg közül 1749-nél (21,7%) állt fenn a Framingham-pontszám szerinti közepes CV-kockázat, és 644-nél (8,0%) magas CV-kockázat.

Az elsődleges CV végpont a MACE (major nemkívánatos cardiovascularis esemény) incidenciája volt, amelybe meghatározása szerint a kezelés alatt bekövetkező cardiovascularis okú halál, nem halálos myocardialis infarktus és nem halálos stroke tartozott bele. A haláleseteket és a cardiovascularis eseményeket független, a besorolást nem ismerő bizottság minősítette.

Az alábbi táblázat mutatja a MACE incidenciáját és a placebohoz viszonyított házárd arányt az összes kezelési csoportra a kezelés alatt, összesítve a kezelés alatt plusz 30 napig, valamint a teljes vizsgálat alatt, annak végéig.

	CHAMPIX n = 2016	Bupropion n = 2006	NRT n = 2022	Placebo n = 2014
Kezelés közben				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Kezelés alatt plusz 30 napig				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
A vizsgálat alatt annak végéig				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Házárd arány (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

A CHAMPIX, bupropion és nikotinpótló terápia alkalmazása nem állt összefüggésben a nemkívánatos CV események megnövekedett kockázatával a legfeljebb 12 hétig kezelt és legfeljebb 1 évig követett dohányosoknál a placebóval összehasonlítva, azonban a bekövetkezett események viszonylag alacsony száma miatt az összefüggés nem zárható ki teljesen.

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek

A CHAMPIX (1 mg naponta kétszer) dohányzásról való leszokásban mutatott hatásosságát és biztonságosságát enyhe, közepesen súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban igazolták. Ebben az 52 hetes időtartamú vizsgálatban a betegek 12 héten át kaptak kezelést, amelyet egy 40 hetes kezelésmentes követési időszak követett. A vizsgálat elsődleges végpontja a CO-szint méréssel igazolt, a 9. héttől a 12. hét végéig tartó, 4 hetes folyamatos leszokási ráta (4W CQR) volt, egy jelentős másodlagos végpont pedig a 9. héttől az 52. hét végéig tartó folyamatos absztinencia (CA) volt. A vareniklin biztonságossági profilja, beleértve a tüdőgyógyászati biztonságosságot is, hasonló volt az átlagpopulációban végzett egyéb vizsgálatokban jelentetthez. A 4W CQR- (a 9. héttől a 12. hét végéig) és a CA-ráta (a 9. héttől az 52. hét végéig) eredményeit az alábbi táblázat mutatja:

	4W CQR	CA 9-52. hét
CHAMPIX (n = 248)	42,3%	18,5%
placebo (n = 251)	8,8%	5,6%
Esélyhányados (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Olyan betegekkel végzett vizsgálat, akiknek a kórelőzményében major depressziós epizód szerepel:

A vareniklin hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban 525, olyan betegnél igazolták, akiknél az elmúlt két év kórelőzményében major depresszió szerepelt, vagy aktuálisan stabil kezelés alatt állnak. A leszokási arány ebben a populációban az átlagpopulációban jelentetthez hasonló volt. A folyamatos absztinenciaráta a 9-12. hét között a variniklinnel kezelt csoportban 35,9% volt a placebo csoport 15,6%-ával szemben (esélyhányados = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) és a 9-52. hét között sorrendben 20,3% a 10,4%-kal szemben (esélyhányados = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a vareniklin szedő betegek esetében a következők voltak: hányinger (27,0% vs. 10,4% a placebo csoportban), fejfájás (16,8% vs. 11,2%), különös álmok (11,3% vs. 8,2%), álmatlanság (10,9% vs. 4,8%) és ingerlékenység (10,9% vs. 8,2%). A vizsgálat során a pszichiátriai skálák nem mutattak különbséget a vareniklin- és a placebo csoport között, és összességében nem jelezték a depresszió vagy más pszichiátriai tünetek romlását egyik kezelési csoportban sem.

Stabil állapotú, schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat:

A vareniklin biztonságosságát és tolerabilitását egy, 128 dohányzó, stabil állapotú, schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő, antipszichotikus kezelésben részesülő beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték. A betegeket 2:1 arányban randomizálták vareniklinre (naponta kétszer 1 mg) vagy placebo-ra, 12 hétre, amit egy 12 hetes kezelésmentes követési időszak követett.

A leggyakoribb mellékhatások a vareniklin szedő betegeknél az émelygés (23,8% vs. 14,0% a placebo esetében), fejfájás (10,7% vs. 18,6% a placebo esetében) és hányás (10,7% vs. 9,3% a placebo esetében) voltak. A jelentett neuropszichiátriai nemkívánatos események közül az álmatlanság volt az egyetlen $\geq 5\%$ gyakorisággal jelentett mellékhatás mindkét kezelési csoportban, ami magasabb arányban jelentkezett a vareniklin-, mint a placebo csoportban (9,5% vs. 4,7%).

Összességében a pszichiátriai skálákkal mérve egyik kezelési csoportban sem súlyosbodott a schizofrenia, és összességében nem volt változás az extrapiramidális tünetekben. A vareniklin csoportban nagyobb arányban jelentettek a betegek öngyilkossági gondolatokat és magatartást a bevonás előtt (az egész élettartamra terjedő kórelőzmény) és az aktív kezelési időszak befejezése után (a kezelések befejezését követő 33-85. nap), mint a placebo csoportban. Az aktív kezelési időszak alatt az öngyilkossággal kapcsolatos események incidenciája hasonló volt a vareniklin- (11%) és a placebo csoportban (9,3%). Azon vareniklinnel kezelt betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossággal kapcsolatos események fordultak elő, változatlan volt az aktív kezelési szakaszban a kezelést követő fázishoz képest. A placebo csoportban ez a százalékos arány alacsonyabb volt a kezelést követő fázisban. Noha nem fordult elő befejezett öngyilkosság, egy olyan vareniklinnel kezelt beteg megkísérelte az öngyilkosságot, akinek az egész addigi élete alatt a kórelőzményében több hasonló öngyilkossági kísérlet szerepelt. Az ebből az egyetlen dohányzásról való leszokás vizsgálatból származó korlátozott számú adat nem elegendő schizofreniában vagy schizoaffectív zavarban szenvedő betegek vonatkozó definitív következtetések levonására.

Neuropszichiátriai biztonságossági vizsgálat, amelyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség, másrészt olyan betegek vettek részt, akiknél nem szerepelt pszichiátriai betegség a kórelőzményben:

A vareniklin egy randomizált, kettős vak, aktív és placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, melyben egyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében szerepelt pszichiátriai betegség (pszichiátriai kohorsz, n = 4074) másrészt olyan betegek vettek részt, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt pszichiátriai betegség (nem pszichiátriai kohorsz, n = 3984). A 18-75 év közötti, naponta 10 vagy több szál cigarettát elszívó vizsgálati alanyokat 1:1:1 arányban randomizálták naponta kétszer 1 mg vareniklin, naponta kétszer 150 mg késleltetett hatóanyagleadású bupropion, 21 mg/nap adagolásban adott és fokozatosan csökkentett adagú nikotinpótló terápias

(NRT) tapaszt, vagy placebo kezelési karra. A kezelési periódus 12 hétig tartott, melyet követően további 12 hétig követték őket.

Az elsődleges biztonságossági végpont összetett végpont volt, a következő neuropszichiátriai (NPS) nemkívánatos eseményekből tevődött össze: súlyos szorongásos epizód, depresszió, abnormális érzetek, illetve ellenségesség súlyos mértékű előfordulásai és/vagy nyugtalanság, agresszió, téveszmék, hallucinációk, gyilkossági gondolatok, mánia, pánik, paranoia, pszichózis, öngyilkossági gondolatok, suicid magatartás vagy befejezett öngyilkosság.

Az alábbi táblázat mutatja be a **nem pszichiátriai kohorsz** az összetett neuropszichiátriai nemkívánatos esemény – mint elsődleges biztonságossági végpont – előfordulási gyakoriságát kezelési csoportonként, illetve a placebohoz viszonyított kockázati különbséget (RD, risk difference, 95%-os konfidencia intervallum, 95%-os CI).

Ezen felül a táblázat a súlyos intenzitású, összetett neuropszichiátriai (NPS) nemkívánatos esemény végpont részhalmozát mutatja:

	Nem pszichiátriai kohorsz n = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Kezelt betegek száma	990	989	1006	999
Összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Kockázati különbség a placebohoz viszonyítva (95% CI)	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Súlyos intenzitású összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS = neuropszichiátriai; NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

Az összetett végpontban szereplő események előfordulási gyakorisága alacsony volt az összes aktív kezelési csoportban, és a placebohoz viszonyítva hasonló vagy, kisebb volt. A placeboval összehasonlítva a vareniklin, a bupropion és a nikotinpótló terápia alkalmazása mellett a nem pszichiátriai kohorszban nem emelkedett szignifikánsan a neuropszichiátriai nemkívánatos események, mint összetett elsődleges végpont kockázata (a 95%-os konfidencia intervallum (CI) tartománya nulla alatt volt, illetve azt is magában foglalta).

Az olyan betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossági gondolatok és/vagy öngyilkos magatartás lépett fel az „Az öngyilkosság kockázatának súlyosságát értékelő Columbia-féle skála” (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) alapján hasonló volt a vareniklint, illetve a placebo-t kapott csoportok között a kezelés alatt és a kezelés nélküli követési időszakban, amint azt az alábbi táblázat mutatja:

	Nem pszichiátriai kohorsz n = 3984			
	Vareniklin n = 990 n (%)	Bupropion n = 989 n (%)	NRT n = 1006 n (%)	Placebo n = 999 n (%)
Kezelés során				
Értékelték száma	988	983	996	995
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Öngyilkos magatartás	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Követés során				
Értékelték száma	807	816	800	805
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Öngyilkos magatartás	0	1 (0,1)	0	0
Öngyilkossági gondolatok	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinpótló terápiás tapasz

Egy véghezvitt öngyilkosság fordult elő, amely kezelés közben történt egy placebóval kezelt betegnél a nem pszichiátriai csoportban.

Az alábbi táblázat mutatja be az összetett neuropszichiátriai nemkívánatos esemény – mint elsődleges biztonságossági végpont – előfordulási gyakoriságát a **pszichiátriai kohorsz**nál kezelési csoportonként, illetve a placebohoz viszonyított kockázati különbséget (RD, risk difference, 95%-os konfidencia intervallum, 95% CI).

Ezen felül a táblázat a súlyos intenzitású összetett nemkívánatos neuropszichiátriai (NPS) esemény végpont részalmazát mutatja:

	Pszichiátriai kohorsz n = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Kezelt betegek száma	1026	1017	1016	1015
Összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Kockázati különbség a placebohoz viszonyítva (95% CI)	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Az összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%):		4 (0,4)		
Szorongás ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresszió ^a	6 (0,6)	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Abnormális érzet ^a	0	0	0	0
Ellenségesség ^a	0	29 (2,9)	0	0
Nyugtalanság ^b	25 (2,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agresszió ^b	14 (1,4)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Téveszmék ^b	1 (0,1)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Hallucinációk ^b	5 (0,5)	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Gyilkos gondolatok ^b	0	9 (0,9)	0	0
Mánia ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pánik ^b	7 (0,7)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Pszichózis ^b	4 (0,4)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Öngyilkos magatartás ^b	1 (0,1)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok ^b	5 (0,5)	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Véghezvitt öngyilkosság ^b	0		0	0
A súlyos intenzitású összetett NPS nemkívánatos esemény elsődleges végpont, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS: neuropszichiátriai; ^afokozat = súlyos intenzitású nemkívánatos esemény; ^bfokozat = közepesen súlyos és súlyos intenzitású nemkívánatos esemény; NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

Több eseményről számoltak be a **pszichiátriai kohorszba** sorolt betegeknél a kezelési csoportok mindegyikében, mint a nem pszichiátriai kohorszban, az összetett végpontbatartozó események előfordulási gyakorisága magasabb volt minden egyes aktív kezelést kapott csoportban, mint a placebo esetén. Mindemellett a vareniklin, a bupropion és a nikotinpótló terápia alkalmazása a pszichiátriai kohorszban sem járt az összetett elsődleges végpontban szereplő neuropszichiátriai nemkívánatos események szignifikánsan emelkedett kockázatával a placeboval összehasonlítva (a 95%-os konfidencia intervallum (CI) tartománya magában foglalta a nullát).

A pszichiátriai kohorszban az olyan betegek százalékos aránya, akiknél öngyilkossági gondolatok és/vagy öngyilkos magatartás lépett fel az „Az öngyilkosság kockázatának súlyosságát értékelő Columbia-féle skála” (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) alapján, hasonló volt a vareniklint, illetve a placebót kapott csoportok között a kezelés alatt és a kezelés nélküli követési időszakban, amint azt az alábbi táblázat mutatja:

	Pszichiátriai kohorsz n = 4074			
	Vareniklin n = 1026 n (%)	Bupropion n = 1017 n (%)	NRT n = 1016 n (%)	Placebo n = 1015 n (%)
Kezelés során				
Értékeltek száma	1017	1012	1006	1006
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Öngyilkos magatartás	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Öngyilkossági gondolatok	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Utánkövetés során				
Értékeltek száma	833	836	824	791
Öngyilkos magatartás és/vagy öngyilkossági gondolatok	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Öngyilkos magatartás	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Öngyilkossági gondolatok	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinpótló terápiás tapaszt

A pszichiátriai csoportban nem fordult elő véghezvitt öngyilkosság.

A leggyakrabban jelentett nemkívánatos események a vareniklinnel kezelt betegeknél ebben a vizsgálatban hasonlítottak a forgalomba hozatalt megelőzően lefolytatott vizsgálatokban megfigyeltekhez.

Mindkét kohorszban a vareniklin kezelés szuperioritása statisztikailag is igazolódott a CO-szint mérésével igazolt absztinencia tekintetében a vizsgálat 9-12. hetében és a 9-24. hetében a bupropionnal, nikotintapasszal és placebóval kezelt vizsgálati alanyokkal összehasonlítva (lásd az alábbi táblázatot).

A legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

	Nem pszichiátriai kohorsz	Pszichiátriai kohorsz
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
A kezelések összehasonlítása: esélyhányados (95% CI), p érték		
Vareniklin a placebóhoz viszonyítva	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11) , P<0,0001
Bupropion a placebóhoz viszonyítva	2,26 (1,80, 2,85) , P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39) , P<0,0001
NRT a placebóhoz viszonyítva	2,30 (1,83, 2,90) , P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55) , P<0,0001
Vareniklin a bupropionhoz viszonyítva	1,77 (1,46, 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14) , P<0,0001
Vareniklin a NRT-hoz viszonyítva	1,74 (1,43, 2,10) , P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99) , P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
A kezelések összehasonlítása: esélyhányados (95% CI), p-érték		
Vareniklin a placebóhoz viszonyítva	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion a placebóhoz viszonyítva	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT a placebóhoz viszonyítva	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniklin a bupropionhoz viszonyítva	1,49 (1,20, 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniklin a NRT-hoz viszonyítva	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = a folyamatos absztinencia aránya (continuous abstinence rate); CI = konfidencia intervallum; NRT = nikotinpótló terápiás tapasz

Neuropszichiátriai biztonságossági metaanalízisek és megfigyeléses vizsgálatok: Klinikai vizsgálatokból származó adatok elemzése nem igazolta, hogy a vareniklin a placebóhoz képest növelné a súlyos neuropszichiátriai események kockázatát. Független megfigyeléses vizsgálatok sem támasztották alá továbbá, hogy a vareniklinnel kezelt betegek esetében magasabb lenne a súlyos neuropszichiátriai események kockázata, mint a nikotinpótló terápiában részesülő (NPT) vagy a bupropionnal kezelt betegek esetében.

A kezelés abbahagyása:

A mellékhatások miatt a kezelést abbahagyók aránya a vareniklint szedők körében 11,4%, míg a placebót szedők esetében 9,7% volt. Ebben a csoportban a vareniklinnel kezelt betegek körében a leggyakoribb mellékhatásokra a következő abbahagyási arányok voltak jellemzőek: émelygés (2,7% vs. 0,6% a placebocsoportban), fejfájás (0,6% vs. 1,0% a placebocsoportban), álmatlanság (1,3% vs. 1,2% a placebocsoportban) és különös álmok (0,2% vs. 0,2% a placebocsoportban).

Klinikai vizsgálatok elemzése:

5 randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, 1907 betegen végzett (1130 vareniklin, 777 placebo), vizsgálat metaanalízisét végezték el azzal a céllal, hogy felmérjék az öngyilkossági gondolatokat és magatartást a Columbia – öngyilkosság súlyossági értékelő skála (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) szerint. Ez a metaanalízis tartalmazott egy olyan vizsgálatot (n = 127), amelyben a betegek kórtörténetében schizofrenia vagy schizoaffektív zavar szerepelt, továbbá tartalmazott egy

olyan vizsgálatot is (n = 525), amelyben a betegek kórtörténetében depresszió szerepelt. Az eredmények azt mutatták, hogy nem volt növekedés az öngyilkos gondolatok és/vagy magatartás incidenciájában a vareniklinel kezelt betegek esetében a placebóval kezelt betegekhez képest, amint az alábbi táblázat mutatja. Az öngyilkossági gondolatokról vagy magatartásról beszámoló 55 beteg közül 48 beteg (24 vareniklin, 24 placebo) ebben az előbb külön megnevezett két vizsgálatban vett részt. A másik három vizsgálatban csupán kevés beteg számolt be ilyen eseményről (4 vareniklin, 3 placebo).

Öngyilkossági gondolatokról vagy magatartásról (C-SSRS szerint) beszámoló betegek száma és kockázati hányadosa, 5 klinikai vizsgálat metaanalízise alapján (vareniklin vs. placebo):

	Vareniklin (n = 1130)	Placebo (n = 777)
Öngyilkossági gondolatokról és/vagy magatartásról beszámoló betegek száma* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expozíciós betegév	325	217
Kockázati hányados # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Közülük mindkét kezelési karban egy-egy beteg számolt be öngyilkos magatartásról

** A kezelés után legfeljebb 30 napon belül eseményt átélő betegek száma; a %-értékek nincsenek vizsgálat szerint súlyozva

Az incidenciaráta kockázati hányadosa 100 betegévenként

18 kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat metaanalízisét végezték el a vareniklin neuropszichiátriai biztonságosságának értékelésére. Ezek között a vizsgálatok között volt a C-SSRS-t alkalmazó fent leírt 5 vizsgálat is; a teljes betegszám 8521 volt (5072 vareniklin, 3449 placebo), a betegek közül néhányánál pszichiátriai állapotok álltak fenn. Az eredmények a kombinált neuropszichiátriai mellékhatások tekintetében (leszámítva az alvászavarokat) hasonló incidenciát mutattak a vareniklinel, mint a placebóval kezelt betegek esetében, a kockázati hányados értéke 1,01 volt (95% CI: 0,89–1,15). Ezen 18 vizsgálat összesített adatai a pszichiátriai események önálló kategóriáit tekintve hasonló incidenciát mutattak a vareniklinel és a placebóval kezelt betegek esetében. Az alábbi táblázat bemutatja azokat a leggyakrabban ($\geq 1\%$) jelentett mellékhatás-kategóriákat, amelyek a pszichiátriai biztonságossággal kapcsolatosak, leszámítva az alvászavarokat és alvási rendellenességeket.

A betegek legalább 1%-ánál jelentkező pszichiátriai mellékhatások, 18 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján:

	Vareniklin (n = 5072)	Placebo (n = 3449)
Szorongásos zavarok és tünetek	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressziós hangulati zavarok és rendellenességek	179 (3,5)	108 (3,1)
Hangulatzavarok és rendellenességek m.n.o.*	116 (2,3)	53 (1,5)

* m.n.o. = máshova nem osztályozott

A számok (százalékok) azt jelzik, hogy hány beteg számolt be az eseményről

Megfigyeléses vizsgálatok

Négy megfigyeléses vizsgálatban, amelyek mindegyike 10 000–30 000 vareniklint szedő beteget tartalmazott a korrigált elemzésben, hasonlították össze a súlyos neuropszichiátria események – beleértve a neuropszichiátriai hospitalizációkat, a halálos és nem halálos kimenetelű önsértést is – kockázatát a vareniklint szedő betegek és a nikotinpótló terápiában vagy bupropion-kezelésben részesülő betegek esetében. Mindegyik vizsgálat retrospektív kohorsz vizsgálat volt, és a betegek egy részének kórtörténetében pszichiátriai esemény is szerepelt. Minden vizsgálatban statisztikai módszereket alkalmaztak a zavaró tényezők korrigálására, beleértve a vareniklin felírását egészségesebb betegek számára, de az eredményekben maradhettek zavaró tényezők.

A vizsgálatok közül két vizsgálat nem talált különbséget a neuropszichiátriai hospitalizációk kockázatában a vareniklint szedő betegek és a nikotintapaszt használó betegek között (relatív házard: 1,14; 95% CI: 0,56–2,34 az első vizsgálatban, és 0,76; 95% CI: 0,40–1,46 a második vizsgálatban). Ebben a két vizsgálatban a különbségek kimutatásának statisztikai ereje korlátozott volt. A harmadik vizsgálat nem mutatott ki különbséget a sürgősségi osztályon történő megjelenés, illetve fekvőbeteg-

ellátás során diagnosztizált pszichiátriai mellékhatások kockázatában a vareniklint szedő betegek és a bupropionnal kezelt betegek között (relatív hazard: 0,85; 95% CI: 0,55–1,30). A forgalomba hozatalt követő beszámolók szerint a bupropion használata neuropszichiátriai mellékhatásokkal járhat. A negyedik vizsgálat nem mutatott ki bizonyítékot arra, hogy a halálos és nem halálos kimenetelű önsértés kockázata magasabb lenne a vareniklint szedő betegek körében, mint a nikotinpótló terápiában részesülő betegek körében (relatív hazard: 0,88; 95% CI: 0,52–1,49). Az észlelt öngyilkosság előfordulása ritka volt a bármely gyógyszeres kezelés megkezdését követő három hónapban (két eset a vareniklint szedő 31 260 beteg között és hat eset a nikotinpótló terápiában részesülő 81 545 beteg között).

Terhességi kohorszvizsgálat

Egy populációsintű kohorszvizsgálatban összehasonlították az *in utero* CHAMPIX-expozícióval jellemezhető csecsemőket (n = 335) a terhesség alatt dohányzó édesanyától született csecsemőkkel (n = 78 412), továbbá a nem dohányzó anyától született csecsemőkkel (n = 806 438). Ebben a vizsgálatban az *in utero* CHAMPIX-expozícióval jellemezhető csecsemőknél a terhesség alatt dohányzó édesanyától született csecsemőkkel összehasonlítva kisebb arányban fordultak elő veleszületett rendellenességek (3,6% vs. 4,3%), halvaszületés (0,3% vs. 0,5%), koraszülés (7,5% vs. 7,9%), a gesztációs korhoz viszonyított kis születési súly (12,5% vs. 17,1%) és korai burokrepedés (3,6% vs. 5,4%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A vareniklin maximális plazma-koncentrációja rendszerint a szájon át történő bevételt követő 3-4 órán belül alakul ki. Egészséges önkénteseknek adott ismételt orális dózisok esetén a dinamikus egyensúlyi állapot 4 napon belül alakult ki. Szájon át történő alkalmazás esetén a felszívódás gyakorlatilag teljes, és a szisztémás hasznosulás magas. A vareniklin orális biohasznosulását nem befolyásolja a táplálkozás vagy a napszak.

Eloszlás

A vareniklin megoszlik a szövetekben, köztük az agyban. A látszólagos megoszlási térfogat átlagértéke dinamikus egyensúlyi állapotban 415 liter (% CV = 50) volt. A vareniklin plazmafehérjekötődése alacsony ($\leq 20\%$), és független mind az életkortól, mind a vesefunkciótól. Rágcsálókban a vareniklin átjut a placentán, és kiválasztódik az anyatejbe.

Biotranszformáció

A vareniklin minimális mértékben metabolizálódik; 92%-a változatlan formában ürül ki a vizelettel, és kevesebb, mint 10% választódik ki metabolitok formájában. A vizeletben található minor metabolitok közé tartozik a vareniklin-N-karbamoil-glükuronid és a hidroxivareniklin. A vérkeringésben a vareniklin képviseli a hatóanyagból származó anyag 91%-át. A vérkeringésben található minor metabolitok közé tartozik a vareniklin-N-karbamoil-glükuronid és az N-glükozil-vareniklin.

In vitro tanulmányok igazolták, hogy a vareniklin nem gátolja a P450 enzimeket ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). A gátlóképesség vizsgálata során tesztelt P450 enzimek közé az 1A2, a 2A6, a 2B6, a 2C8, a 2C9, a 2C19, a 2D6, a 2E1 és a 3A4/5 tartozott. Ezen felül humán hepatocytákban *in vitro* kimutatták, hogy a vareniklin nem indukálja a citokróm P450 1A2 és 3A4 aktivitását. Ezáltal nem valószínű, hogy a vareniklin megváltoztatná azon vegyületek farmakokinetikáját, amelyeket elsődlegesen a citokróm P450 enzimek metabolizálnak.

Elimináció

A vareniklin eliminációs féleletideje körülbelül 24 óra. A vareniklin vesén át történő eliminációja elsődlegesen glomeruláris filtráció révén zajlik, amely mellett aktív tubuláris szekréció is zajlik az OCT2 organikus kation-transzporter révén (lásd 4.5 pont).

Linearitás/nem-linearitás

A vareniklin farmakokinetikája egyszeri (0,1 – 3 mg) vagy ismételt 1 - 3 mg/nap dózisok esetén lineáris.

Farmakokinetikai tulajdonságok speciális betegcsoportokban

A vareniklin farmakokinetikája nem mutat klinikailag jelentős különbségeket az életkor, a rassz, a nem, a dohányzási státusz vagy az egyidejűleg szedett gyógyszerek vonatkozásában, amint azt speciális farmakokinetikai vizsgálatok és populációs farmakokinetikai elemzések igazolták.

Májkárosodás

Lényeges hepatikus metabolizmus hiányában a vareniklin farmakokinetikája nem változik májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vareniklin farmakokinetikája változatlan maradt enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin-clearance > 50 ml/perc és ≤ 80 ml/perc) esetén. Közepesen súlyos vesekárosodás (becsült kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és ≤ 50 ml/perc) esetén a vareniklin expozíció 1,5-szeresére emelkedett az ép vesefunkciójú személyekéhez képest (becsült kreatinin-clearance > 80 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (becsült kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegekben a vareniklin expozíció 2,1-szeres mértékben emelkedett. Végstádiumú vesebetegek esetében a hemodialízis hatékonyan eltávolította a vareniklint (lásd 4.2 pont).

Idősek:

A vareniklin farmakokinetikája ép vesefunkciójú idős (65–75 éves) betegek esetében hasonló a fiatalabb felnőttekéhez (lásd 4.2 pont). Csökkent vesefunkciójú idős betegek esetében lásd a 4.2 pontot.

Gyermekek és serdülők:

A vareniklin egyszeri és ismételt adagolás utáni farmakokinetikáját 12–17 éves (egész éveket beleértve) gyermekeknél vizsgálták, és a vizsgált napi 0,5 mg-2 mg-os dózistartományban a dózissal megközelítőleg arányos volt. Az AUC (0-24) alapján értékelt, dinamikus egyensúlyi állapotú szisztémás expozíció > 55 kg testtömegű serdülőknél összehasonlítható volt a felnőtteknek adott hasonló dózisok esetében tapasztalttal. A naponta kétszer adott 0,5 mg-os dózis esetében a dinamikus egyensúlyi állapotú napi vareniklinexpozíció magasabb volt (körülbelül 40%-kal) ≤ 55 kg testtömegű serdülőknél, mint amit a felnőtt populációban tapasztaltak. A hatásosságot és biztonságosságot 18 éves kor alatti gyermekeknél nem igazolták, és az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, fertilitási és embryofoetális fejlődési – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Hím patkányokban, melyeknek 2 éven át adtak vareniklint, a hibernoma (a barna zsírszövet tumora) gyakoriságának dóziszfüggő emelkedését mutatták ki. A vareniklinnel kezelt vemhes patkányok utódaiban a fertilitás csökkenését figyelték meg, és fokozódott a riasztó hanghatásokra adott válasz (lásd 4.6 pont). Ezen hatásokat csak a maximális humán expozíciónál sokkal nagyobbak tekintett adagok mellett figyelték meg, ami a klinikai alkalmazás szempontjából csekély relevanciára utal. Nem klinikai adatok azt jelzik, hogy a vareniklin pozitív, bár a nikotinéval kisebb mértékű megerősítő tulajdonságokkal rendelkezik. Emberen végzett klinikai vizsgálatokban a vareniklin kisfokú abúzuspotenciált mutatott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

0,5 mg-os és 1 mg-os tabletták:
mikrokristályos cellulóz
vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes, koloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

0,5 mg-os tabletták:
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 400
triacetin

1 mg-os tabletták:
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 400
indigókarmin alumínium lakk (E132)
triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVCbuboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 14 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVCbuboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 14 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 14 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 14 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz dobozban.

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Egy külső doboz tartalma:

Alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban; valamint alumíniumfóliával bevont PCTFE/PVC buboréksomagolás, amely két, egyenként 56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Egy külső doboz tartalma:

Alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás, amely egy átlátszó buboréksomagolásban 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os filmtablettát, egy másik átlátszó buboréksomagolásban 28 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban; valamint alumíniumfóliával bevont PVC buboréksomagolás, amely két, egyenként 56 db 1 mg-os filmtablettát tartalmaz, másodlagosan hőforrasztott kártyacsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag:

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/014
EU/1/06/360/019
EU/1/06/360/023
EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. szeptember 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Csomag fenntartó adagoláshoz
Hőforrasztott kártyacsomagolás, mely vagy 2 × 14 db 0,5 mg-os vareniklin filmtablettát vagy
2 × 28 db 0,5 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buborékcsoomagolásban –belső és külső címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A fenntartó kezelés céljára szolgáló csomag tartalma:
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Számok 1-14
Számok 1-28
Nap szimbólumként
Hold szimbólumként

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CHAMPIX 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

14 db 0,5 mg-os és 28 db 0,5 mg-os vareniklin filmtabletta buborékcsoomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Csomag fenntartó adagoláshoz

Hőforrasztott kártyacsomagolás, mely vagy 2×14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát vagy 2×28 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buborékcsoomagolásban - belső és külső csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A fenntartó kezelésre szolgáló csomag tartalma:
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Számok 1-14
Számok 1-28
Nap szimbólumként
Hold szimbólumként

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CHAMPIX 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

14 db 1 mg-os és 28 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Csomag fenntartó adagoláshoz

2 × 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát vagy 4 × 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát vagy
8 × 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát vagy 10 × 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát
tartalmaz buboréksomagolásban és dobozban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
112 db filmtabletta
140 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buborékcsoomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólumként
Hold szimbólumként

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag
Hőforrasztott kártyacsomagolás, mely 11 db 0,5 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz
buborékcsoomagolásban és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buborékcsoomagolásban –
belső és külső csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vagy 1 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag tartalma:
filmtabletta
11 db 0,5 mg és 14 db 1 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Kezdje az 1. napnál
A dohányzás abbahagyásának napja általában a 8. és a 14. nap között kell hogy legyen.
A fokozatos leszokáshoz lásd a betegájékoztatóban az adagolási útmutatást.

1. hét
2. hét

Számok 1-14
Nap szimbólumként
Hold szimbólumként

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!
Tablettát nem tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

11 db 0,5 mg-os vareniklin filmtabletta buborécsomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag
11 db 0,5 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buboréksomagolásban és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buboréksomagolásban és dobozban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vagy 1 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta
11 db 0,5 mg és 14 db 1 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

11 db 0,5 mg-os vareniklin filmtabletta buborécsomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólumként
Hold szimbólumként

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólumként
Hold szimbólumként

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

4 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag
Hőforrasztott kártyacsomagolás, mely 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buborékcsoomagolásban és 28 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz buborékcsoomagolásban -belső és külső csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vagy 1 mg vareniklin (tartarátként) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A 4 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag tartalma:
11 db 0,5 mg-os filmtabletta
és
42 db 1 mg-os filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kezdje az 1. napnál
A dohányzás abbahagyásának napja általában a 8. és a 14. nap között kell hogy legyen.
A fokozatos leszokáshoz lásd a betegtájékoztatóban az adagolási útmutatást.

1. hét
2-4. hét

*Számok 1-28
Nap szimbólumként
Hold szimbólumként*

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!
Tablettát nem tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

28 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

12 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag

Egy külső doboz tartalma:

1 db hőforrasztott kártyacsomagolás, amely 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát és 1 db buborékcsoomagolás, amely 28 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz; valamint 2 db hőforrasztott kártyacsomagolás, amelyek 2 db buborékcsoomagolásban egyenként 28 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaznak - belső és külső címke.

Blue Box-ot tartalmaz.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletta

vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vagy 1 mg vareniklin (tartarátként) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A 12 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag tartalma:

11 db 0,5 mg-os filmtabletta

és

154 db 1 mg-os filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kezdje az 1. napnál

A dohányzás abbahagyásának napja általában a 8. és a 14. nap között kell hogy legyen.

A fokozatos leszokáshoz lásd a betegtájékoztatóban az adagolási útmutatást.

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN DOBOZ

4 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag

Hőforrasztott kártyacsomagolás, amely 11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz 1 db buborékcsoomagolásban és 28 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz 1 db buborékcsoomagolásban - belső és külső címke.

Nem tartalmaz Blue Box-ot.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletta

vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vagy 1 mg vareniklin (tartarátként) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A 4 hetes kezdeti kezelés céljára szolgáló csomag tartalma:

11 db 0,5 mg-os filmtabletta

és

42 db 1 mg-os filmtabletta

Nem forgalmazható külön.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kezdje az 1. napnál

A dohányzás abbahagyásának napja általában a 8. és a 14. nap között kell hogy legyen.

A fokozatos leszokáshoz lásd a betegtájékoztatóban az adagolási útmutatást.

1. hét

2-4. hét

Számok 1-28

Nap szimbólumként

Hold szimbólumként

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!

Tablettát nem tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

11 db 0,5 mg-os és 14 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

28 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN DOBOZ

Csomag fenntartó adagoláshoz

Hőforrasztott kártyacsomagolás, amely egyenként 28 db 1 mg-os vareniklin filmtablettát tartalmaz 2 db buborékcsoomagolásban - belső és külső címke

Nem tartalmaz Blue Box-ot.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletta

vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A fenntartó kezelésre szolgáló csomag tartalma:

56 db filmtabletta

Nem forgalmazható külön.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Számok 1-14

Számok 1-28

Nap szimbólumként

Hold szimbólumként

Ne alkalmazza, ha a doboz bontott!

Tartsa épségben a csomagolást!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CHAMPIX 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

28 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta buboréksomagolásban, hőforrasztott kártyacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg
vareniklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 db 0,5 mg-os vareniklin filmtabletta nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartályban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/360/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CHAMPIX 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 db 0,5 mg-os vareniklin filmtabletta nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartályban - tartálycímke

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg vareniklin (tartarátként) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/360/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartályban

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg vareniklin (tartarát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/360/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CHAMPIX 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 db 1 mg-os vareniklin filmtabletta nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartályban -tartálycímke

1. A GYÓGYSZER NEVE

CHAMPIX 1 mg filmtabletta
vareniklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg vareniklin (tartarátként) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/360/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta CHAMPIX 1 mg filmtabletta vareniklin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CHAMPIX és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CHAMPIX szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CHAMPIX-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CHAMPIX-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CHAMPIX és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CHAMPIX hatóanyaga a vareniklin. A CHAMPIX olyan gyógyszer, melyet felnőtteknél alkalmaznak azért, hogy segítsen nekik a dohányzástól való leszokásban.

A CHAMPIX segít a dohányzás abbahagyása esetén jelentkező nikotin utáni vágy és a megvonási tünetek csökkentésében.

A CHAMPIX a cigarettázás élvezetét is képes csökkenteni.

2. Tudnivalók a CHAMPIX szedése előtt

Ne szedje a CHAMPIX-ot:

- ha allergiás a vareniklinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CHAMPIX szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Depresszióról, öngyilkossági gondolatokról, öngyilkos magatartásról és öngyilkossági kísérletekről számoltak be CHAMPIX-ot szedő betegeknél. Ha CHAMPIX-ot szed, és Önt, családját vagy a kezelőorvosát nyugtalanító izgatottság, nyomott hangulat vagy viselkedésbeli változások alakulnak ki Önnél, vagy öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelentkezik Önnél, hagyja abba a CHAMPIX szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához a kezelés értékelésére.

A dohányzás abbahagyásának hatásai

A dohányzás CHAMPIX-kezeléssel vagy a nélkül történő abbahagyásából eredő hatások a szervezetében megváltoztathatják más gyógyszerek hatásait. További részletekért lásd lentebb az „Egyéb gyógyszerek és a CHAMPIX” részt.

Néhány embernél a dohányzás abbahagyása kezeléssel vagy kezelés nélkül a gondolkodásbeli vagy a magatartásbeli változás, a depresszió és a szorongás érzésének fokozott kockázatával társult, és a pszichiátriai kórkép rosszabbodásával járhat. Ha Önél korábban előfordult pszichiátriai betegség, beszélje ezt meg a kezelőorvosával.

Szívtünetek

Új vagy súlyosbodó szív- vagy érrendszeri (ún. kardiovaszkuláris) problémákat jelentettek elsősorban azoknál a betegeknek, akiknek már a kezelés előtt is szív- és érrendszeri problémái voltak. Mondja el kezelőorvosának, ha a CHAMPIX-kezelés alatt bármilyen változás van ezen tünetekben. Sürgősen kérjen orvosi segítséget, ha szívroham vagy szélütés (sztrók) tüneteit észleli.

Görcsrohamok

Mondja el kezelőorvosának, ha korábban görcsrohamai voltak vagy epilepsziás, mielőtt elkezdi a CHAMPIX-kezelést. A CHAMPIX szedése alatt néhány beteg görcsrohamokról számolt be.

Túlérzékenységi reakciók

Azonnal hagyja abba a CHAMPIX szedését, és azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a következő, potenciálisan súlyos allergiás reakciót jelző tünetek bármelyikét észleli: az arc, az ajak, a nyelv, az íny, a torok vagy a test vizenyője és/vagy nehézlégzés, sípoló légzés.

Bőrreakciók

Potenciálisan életet veszélyeztető bőrkiütések (Stevens–Johnson-szindróma vagy eritéma multiforme) kialakulásáról számoltak be a CHAMPIX alkalmazása kapcsán. Ha bőrkiütése alakul ki vagy ha a bőre elkezdi hámlani vagy felhólyagosodni, hagyja abba a CHAMPIX szedését, és kérjen sürgősségi orvosi segítséget.

Gyermekek és serdülők

A CHAMPIX alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt, mert a biztonságosságot és a hatásosságot még nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a CHAMPIX

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes esetekben a dohányzás akár CHAMPIX alkalmazása mellett, akár anélkül történő abbahagyása miatt a többi gyógyszer adagjának módosítása válhat szükségessé. Példaképpen említhető a teofillin (légzési problémák kezelésére alkalmazott gyógyszer), a warfarin (a véralvadást gátló gyógyszer) és az inzulin (cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer). Ha bizonytalan valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha súlyos vesebetegségben szenved, kerülnie kell a cimetidin (gyomorproblémák kezelésére szolgáló gyógyszer) és CHAMPIX egyidejű alkalmazását, mivel ez a CHAMPIX vérszintjének emelkedését okozhatja.

A CHAMPIX alkalmazása a dohányzás abbahagyását elősegítő egyéb terápiákkal

A CHAMPIX egyébb, a dohányzás abbahagyását elősegítő terápiákkal történő kombinálása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A CHAMPIX egyidejű bevétele étellel és itallal

Néhány esetben arról számoltak be, hogy a CHAMPIX-ot szedő betegeknek fokozódhat az alkohol kábító hatása. Azonban nem ismert, hogy a CHAMPIX ténylegesen fokozza-e az alkoholmérgezést.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség alatt lehetőség szerint ne szedjen CHAMPIX-ot. Gyermekvállalási szándék esetén beszéljen kezelőorvosával.

Bár nem vizsgálták, a CHAMPIX átjuthat az anyatejbe. A CHAMPIX szedésének megkezdése előtt forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CHAMPIX szedése összefüggésbe hozható szédüléssel, álmosággal és átmeneti eszméletvesztéssel. Ne vezessen, ne kezeljen bonyolult gépeket és ne kezdjen semmilyen más, esetlegesen kockázatos tevékenységbe mindaddig, amíg nem tapasztalja ki, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e az Ön fenti tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a CHAMPIX-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ön nagyobb valószínűséggel hagyja abba a dohányzást, ha motivált az abbahagyásra. Kezelőorvosa és gyógyszerésze elláthatja Önt tanácsokkal, támogatást nyújthat, további információforrásokat bocsáthat az Ön rendelkezésére ahhoz, hogy segítsen biztosítani leszokási kísérletének sikerességét.

Mielőtt elkezdi a CHAMPIX szedését, általában a kezelés második hetében (a 8. és a 14. nap között) kell kijelölnie egy időpontot, amikor abba fogja hagyni a dohányzást. Amennyiben nem szeretné vagy nem tudja 2 héten belül kijelölni az abbahagyás tervezett dátumát, a kezelés elkezdését követő 5 héten belül kijelölheti azt. Ezt a dátumot emlékeztetőül rá kell írnia a gyógyszer dobozára.

A CHAMPIX fehér (0,5 mg-os) és világoskék (1 mg-os) tablettá formájában kapható. Önnek a fehér tablettákkal kell kezdenie a szedést, és általában utána kell áttérnie a világoskék tablettákra. Az alábbi táblázatban található a szokásos adagolási útmutató, amit Önnek a szedés első napjától követnie kell.

1. hét	Adag
1 – 3. nap	Az 1 – 3. nap között naponta egy fehér CHAMPIX 0,5 mg filmtablettát kell bevennie
4 – 7. nap	A 4 – 7. nap között naponta kétszer egy fehér CHAMPIX 0,5 mg filmtablettát kell bevennie, egyiket reggel, másikat este, a napnak kb. ugyanabban a szakaszában.
2. hét	
8 – 14. nap	A 8 – 14. nap között naponta kétszer egy világoskék CHAMPIX 1 mg filmtablettát kell bevennie, egyiket reggel, másikat este, a napnak kb. ugyanabban a szakaszában.
3 – 12. hét	
15. nap – a kezelés vége	A 15. naptól a kezelés végéig naponta kétszer egy világoskék CHAMPIX 1 mg filmtablettát kell bevennie, egyiket reggel, másikat este, a napnak kb. ugyanabban a szakaszában.

A 12 hetes kezelés után, ha abbahagyta a dohányzást, kezelőorvosa egy további 12 hetes kezelést ajánlhat, napi kétszer egy CHAMPIX 1 mg filmtablettával, mert ez segít elkerülni a dohányzásra való visszaszokást.

Ha Ön nem képes, vagy nem hajlandó rögtön leszokni a dohányzásról, akkor a kezelés első 12 hetében csökkentenie kell, majd a kezelési időszak végére teljesen abba kell hagynia a dohányzást. Ezután újabb 12 hétig tovább kell szednie napi kétszer a CHAMPIX 1 mg filmtablettát, tehát a gyógyszeres kezelés teljes időtartama 24 hét lesz.

Ha olyan nemkívánatos hatásokat tapasztal, amelyek elviselhetetlenek az Ön számára, kezelőorvosa úgy dönthet, hogy az adagot átmenetileg vagy tartósan napi kétszer 0,5 mg-ra csökkenti.

Ha veseproblémái vannak, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni a CHAMPIX-ot. Kiseb adagra lehet szüksége.

A CHAMPIX-ot szájon át kell szedni.

A tablettákat egészben, vízzel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül kell bevenni.

Ha az előírtnál több CHAMPIX-ot vett be

Ha véletlenül több CHAMPIX-ot vett be, mint amit a kezelőorvosa rendelt, azonnal orvosi segítséget kell kérnie vagy el kell mennie a legközelebbi kórház ügyeletére. Vigye magával tablettásdobozát.

Ha elfelejtette bevenni a CHAMPIX-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Fontos, hogy a CHAMPIX-ot rendszeresen, minden nap, a napnak ugyanazon szakában szedje. Ha elfelejtette bevenni a soronkövetkező adagot, vegye be, amint eszébe jutott. Ha már csak 3-4 óra van hátra a következő adag bevételéig, ne vegye be a kihagyott tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja a CHAMPIX szedését

A klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a dohányzás abbahagyásának esélyét az növeli, ha a gyógyszer minden adagját a fentiekben leírtak szerint, a megfelelő időpontokban és az ajánlott kezelési időszakon át beveszi. Ezért, hacsak kezelőorvosa el nem rendeli a kezelése abbahagyását, fontos, hogy a fenti táblázatban megadott utasításoknak megfelelően szedje a CHAMPIX-ot.

A visszaszakadás kockázata közvetlenül a dohányzásról leszoktató kezelés végét követően megemelkedhet. Lehetséges, hogy ideiglenesen fokozott ingerlékenységet, dohányzás iránti sóvárgást, depressziót és/vagy alvászavarokat tapasztal a CHAMPIX abbahagyásakor. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés végén fokozatosan csökkenti az Ön CHAMPIX-adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A dohányzás abbahagyása kezeléssel vagy a nélkül többféle tünetet okozhat. Ezek közt szerepelhet a hangulat változása (depresszió, ingerlékenység, frusztráció vagy szorongás érzése), álmatlanság, koncentrációs nehézség, csökkent szívritmus, fokozott étvágy vagy testtömeg-gyarapodás.

Tudnia kell, hogy esetleg súlyos neuropszichiátriai tünetek, köztük nyugtalanság, nyomott hangulat, illetve viselkedésbeli változások léphetnek fel Önnél a dohányzásról való leszokási kísérlet közben, akár alkalmaz CHAMPIX-ot, akár nem. Ha ilyen tüneteket tapasztal, forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez.

Nem gyakori vagy ritka mellékhatások is előfordultak azoknál az embereknél, akik a CHAMPIX-szel próbálták meg leszokni a dohányzásról: görcsroham, agyvérzés, szívroham, öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok, a személy elveszíti a kapcsolatot a valósággal, és nem képes tisztán gondolkodni vagy dönteni (pszichózis), gondolkodásbeli vagy magatartásbeli változások (mint például erőszakos és szokatlan viselkedés). Ezenkívül jelentettek még súlyos bőrreakciókat, beleértve az eritéma multifórmát (a bőrkiütés egyik fajtája) és a Stevens–Johnson-szindrómát (súlyos, a bőr, a száj, a szem vagy a nemi szervek körüli bőrfelület felhólyagosodásával járó betegség), valamint súlyos allergiás reakciókat, köztük ér eredetű vizenyőt, ún. angioödémát (az arc, a száj és a torok duzzanata).

- Nagyon gyakori: 10 emberből egynél többet érinthetnek
 - orr- és torokgyulladás, különös álmok, alvási probléma, fejfájás
 - hányinger.

- Gyakori: 10 emberből legfeljebb egyet érinthetnek
 - légúti fertőzés, a melléküregek gyulladása
 - testtömeg-növekedés, csökkent étvágy, fokozott étvágy
 - álmoság, szédülés, az ízérzés megváltozása
 - légszomj, köhögés
 - gyomorégés, hányás, székrekedés, hasmenés, puffadásérzet, hasi fájdalom, fogfájás, emésztési zavar, szélgörcs, szájszárazság
 - bőrkiütés, viszketés
 - ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás
 - mellkasi fájdalom, fáradtság

- Nem gyakori: 100 emberből legfeljebb egyet érinthetnek
 - gombás fertőzés, vírusfertőzés
 - pánikézés, gondolkodási nehézség, nyugtalanság, hangulatingadozások, depresszió, szorongás, hallucináció, a nemi vágy megváltozása
 - görcsroham, remegés, lehangoltság, tapintásérzés csökkenése
 - kötőhártya-gyulladás, szemfájdalom
 - fülcsengés
 - mellkasi fájdalom, gyors szívverés, szívdobogásérzés, emelkedett pulzusszám
 - emelkedett vérnyomás, hőhullám
 - az orr, a melléküregek és a torok gyulladása, orrdugulás, a torok és a mellkas duzzanata, rekedtség, szénanátha, torokirritáció, melléküregpangás, köhögést okozó fokozott orrváladékozás, orrfolyás
 - friss vér a székletben, gyomorirritáció, a székelési szokások megváltozása, bőfőgés, szájfekélyek, ínyfájdalom
 - bőrvörösség, akne, fokozott veritékezés, éjszakai veritékezés
 - izomgörcsök, mellkasi fájdalom
 - rendellenesen gyakori vizelet, éjszakai vizelet
 - fokozott menstruációs vérzés
 - mellkasi kellemetlen érzés, influenzaszerű betegség, láz, gyengeség- vagy betegségérzet
 - magas vércukorszint
 - szívroham
 - öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok
 - gondolkodásbeli vagy magatartásbeli változások (például agresszió)

- Ritka: 1000 emberből legfeljebb egyet érinthetnek
 - fokozott szomjúságérzet
 - rossz közérzet vagy boldogtalanság, lelassult gondolkodás
 - agyvérzés (sztrók)
 - fokozott izomfeszülés, beszédzavar, a mozgáskoordináció zavara, csökkent ízérzékelés, megváltozott alvási ritmus
 - látászavarok, szemfehérje-elszíneződés, tág pupillák, fényérzékenység, rövidlátás, fokozott könnyezés
 - szabálytalan szívverés vagy szívritmuszavarok
 - torokfájás, horkolás
 - vérhányás, a szokásostól eltérő széklet, lepedékes nyelv
 - ízületi merevség, bordafájdalom
 - cukor megjelenése a vizeletben, fokozott mennyiségű vizelet és gyakori vizelet
 - hüvelyfolyás, a nemi működés megváltozása
 - hidegérzet, ciszta
 - cukorbetegség
 - alvajárás
 - a kapcsolat elvesztése a valósággal és a tiszta gondolkodás vagy döntés képességének elvesztése (pszichózis)
 - szokatlan viselkedés

- eritéma multiforme (a bőrkiütés egyik fajtája) és a Stevens–Johnson-szindróma (súlyos, a bőr, a száj, a szem vagy a nemi szervek körüli bőrfelület felhólyagosodásával járó betegség)
- súlyos allergiás reakciók, például angioödéma (az arc, a száj és a torok duzzanata)
- Nem ismert:
 - átmeneti eszméletvesztés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CHAMPIX-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kártyacsomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buborékcsoomagolás: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Tartály: Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CHAMPIX

- A készítmény hatóanyaga a vareniklin.
- 0,5 mg-os filmtablettánként 0,5 mg vareniklint tartalmaz (vareniklin-tartarát formájában).
- 1 mg-os filmtablettánként 1 mg vareniklint tartalmaz (vareniklin-tartarát formájában).
- Egyéb összetevők:

Tablettamag - CHAMPIX 0,5 mg és 1 mg filmtabletta
Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát
Kroszkarmellóz-nátrium
Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat - CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta
Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 400
Triacetin

Tabletta filmbevonat - CHAMPIX 1 mg filmtabletta
--

Hipromellóz Titán-dioxid (E171) Makrogol 400 Indigókarmin alumínium lakk (E132) Triacetin

Milyen a CHAMPIX külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- 0,5 mg-os filmtabletta: fehér, filmbevonatú, módosított kapszula formájú tabletták, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „CHX 0.5” mélynyomású jelöléssel ellátva.
- 1 mg filmtabletta: világoskék, filmbevonatú, módosított kapszula formájú tabletták, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „CHX 1.0” mélynyomású jelöléssel ellátva.

A CHAMPIX az alábbi kiszérésekben kapható:

- Egy a kezelés megkezdésére szolgáló kiszérés, amely 2 buborékfóliát tartalmaz: egy átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 11 db CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta, és egy másik átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 14 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta van kártyacsomagolásban.
- Egy a kezelés megkezdésére szolgáló kiszérés, amely 2 buborékfóliát tartalmaz: egy átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 11 db CHAMPIX 0,5 mg és 14 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta, és egy másik átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 28 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta van kártyacsomagolásban.
- Egy, a kezelés megkezdésére szolgáló kiszérés, amelynek külső csomagolása tartalmaz: egy átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 11 db CHAMPIX 0,5 mg és 14 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta, és egy másik átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 28 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta van kártyacsomagolásban, valamint két átlátszó buborékcsomagolást, amelyekben egyenként 28 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta van kártyacsomagolásban.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 2 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 14 db CHAMPIX 1 mg filmtablettával, kártyacsomagolásban.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 2 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 28 db CHAMPIX 1 mg filmtablettával, kártyacsomagolásban.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 2 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 14 db CHAMPIX 0,5 mg filmtablettával, kártyacsomagolásban.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 2 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 28 db CHAMPIX 0,5 mg filmtablettával, kártyacsomagolásban.
- Egy a kezelés megkezdésére szolgáló kiszérés, amely 2 buborékcsomagolást tartalmaz: egy átlátszó buborékfóliát, amelyben 11 db CHAMPIX 0,5 mg filmtabletta, és egy másik átlátszó buborékcsomagolást, amelyben 14 db CHAMPIX 1 mg filmtabletta van dobozba csomagolva.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 2 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 14 db CHAMPIX 1 mg filmtablettával, dobozba csomagolva.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 4 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 14 db CHAMPIX 1 mg filmtablettával, dobozba csomagolva.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 8 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 14 db CHAMPIX 1 mg filmtablettával, dobozba csomagolva.
- Egy követő (fenntartó) kiszérés, amely 10 átlátszó buborékcsomagolást tartalmaz, bennük egyenként 14 db CHAMPIX 1 mg filmtablettával, dobozba csomagolva.
- Egy lezárt, 56 db CHAMPIX 1 mg filmtablettát tartalmazó – fehér HDPE tartály gyermekbiztonsági záras kupakkal, dobozba csomagolva.
Egy lezárt, 56 db CHAMPIX 0,5 mg filmtablettát tartalmazó – fehér HDPE tartály gyermekbiztonsági záras kupakkal, dobozba csomagolva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszérés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgium

Gyártó

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ/HH}>

További információk

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.