

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės, kurių dydis 4 mm x 8 mm

Baltos, kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos tabletės su užrašu „Pfizer“ vienoje pusėje ir „CHX 0.5“ kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų priklausomybei nuo tabako gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra po 1 mg vareniklino du kartus per parą, iki kurios dozė palaipsniui padidinama per vieną savaitę kaip nurodyta toliau.

1-3 dienos:	po 0,5 mg vieną kartą per parą.
4-7 dienos:	po 0,5 mg du kartus per parą.
Nuo 8 dienos iki gydymo pabaigos:	po 1 mg du kartus per parą.

Pacientas turi pasirinkti datą, kada mes rūkyti. CHAMPIX paprastai reikia pradėti vartoti 1-2 savaitės prieš šią datą (žr. 5.1 skyrių). Pacientas turi vartoti CHAMPIX 12 savaičių.

Pacientams, kurie sėkmingai metė rūkyti 12 savaitės pabaigoje, apgalvojus galima skirti papildomą 12 savaičių gydymo CHAMPIX po 1 mg dozę du kartus per parą kursą abstinencijai palaikyti (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurie negali ar nenori mesti rūkyti iškart, reikėtų apsvarstyti galimybę taikyti palaipsninį rūkymo metimo būdą. Pirmąsias 12 gydymo savaičių pacientai turėtų sumažinti rūkymų kiekį ir mesti rūkyti šio gydymo laikotarpio pabaigoje. Vėliau pacientai CHAMPIX turėtų vartoti dar 12 savaičių, todėl visas gydymo kursas turėtų trukti 24 savaites (žr. 5.1 skyrių).

Motyvuotiems pacientams, kuriems nepavyko mesti rūkyti anksčiau gydantis CHAMPIX arba kurie vėl pradėjo rūkyti, gali pavykti vėl pradėjus vartoti CHAMPIX (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurie netoleruoja nepageidaujamų reakcijų, gali laikinai ar nuolat vartoti mažesnę po 0,5 mg CHAMPIX dozę du kartus per parą.

Nutraukus priklausomybės nuo rūkymo gydymą, rizika, kad pacientas vėl pradės rūkyti, iš pradžių padidėja. Pacientams, kuriems yra didelė atkryčio rizika, reikia numatyti, kaip palaipsniui sumažinti dozę (4.4 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Senyviems pacientams inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė didesnė, todėl skiriant vaistą reikia įvertinti senyvo paciento inkstų būklę.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Ligoniams, kuriems diagnozuotas lengvas (kreatinino klirensas > 50 ml/min. ir ≤ 80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir ≤ 50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina.

Ligoniams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kurie patiria netoleruojamų nepageidaujamų reakcijų, dozę galima sumažinti iki 1 mg vieną kartą per parą.

Ligoniams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), rekomenduojama CHAMPIX dozė – 1 mg vieną kartą per parą. Pirmas 3 dienas reikia vartoti po 0,5 mg dozę vieną kartą per parą, po to dozę padidinti ir vartoti po 1 mg vieną kartą per parą. Pacientų, sergančių galutine inkstų ligos stadija, gydymo CHAMPIX patirtis nepakankama, taigi tokių ligonių šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų ir paauglių populiacija

CHAMPIX saugumas ir veiksmingumas vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 5.2 skyriuje, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

CHAMPIX reikia vartoti per burną, reikia nuryti visą tabletę užsigeriant vandeniu. CHAMPIX galima išgerti valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis, kuris atsiranda, metus rūkyti

Metus rūkyti, vartojant ir nevartojant CHAMPIX, atsirandantys fiziologiniai pokyčiai, gali keisti kai kurių vaistinių preparatų farmakokinetiką ar farmakodinamiką, taigi gali prireikti keisti jų dozę (pvz.: teofilino, varfarino, insulino). Rūkymas sužadina CYP1A2 izofermentus, taigi metus rūkyti, gali padidėti CYP1A2 izofermentų substratų koncentracija kraujo plazmoje.

Neuropsichiniai simptomai

Elgesio ar mąstymo pokyčiai, nerimas, psichozė, nuotaikų kaita, agresyvus elgesys, depresija, mąstymas apie savižudybę ir savižudiškas elgesys bei bandymas žudyti pasireiškė po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams, mėginusiems mesti rūkyti, vartojant CHAMPIX.

Atliktas didelis atsitiktinių imčių dvigubai koduotas aktyvusis placebo kontroliuojamas tyrimas, siekiant palyginti sunkių neuropsichinių reiškinių riziką pacientams, kurie anksčiau turėjo psichikos sutrikimų ir pacientams, kurie jų neturėjo, jiems gydantis priklausomybę nuo rūkymo vareniklinu,

bupropionu, nikotino pakeičiamosios terapijos (NPT) pleistru arba placebo. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta poregistraciniu laikotarpiu, sudėtinis rezultatas.

Vareniklino vartojimas pacientams, kurie anksčiau turėjo psichikos sutrikimų ir kurie jų neturėjo, nebuvo susietas su padidėjusia sunkių neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių rizika, atžvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su placebo (žr. 5.1 skyriaus Farmakodinaminės savybės dalį *Tyrimas su asmenimis, turėjusiais ir neturėjusiais psichikos sutrikimų*).

Depresinė nuotaika, retais atvejais susijusi su mąstymu apie savižudybę bei bandymu žudyti, gali būti nikotino vartojimo nutraukimo simptomai.

Gydytojai turi atsižvelgti į sunkių neuropsichinių simptomų pasireiškimo galimybę pacientams, mėginantiems mesti rūkyti su gydymu ar be jo. Jei gydantis vareniklinu atsiranda sunkių neuropsichinių simptomų, pacientai turi nedelsdami nutraukti vareniklino vartojimą ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, kad vėl būtų įvertintas gydymas.

Anksčiau turėti psichikos sutrikimai

Rūkymo nutraukimas, vartojant ar nevartojant farmakologines priemones, buvo susijęs su esamų psichikos sutrikimų pasunkėjimu (pvz., depresija).

CHAMPIX rūkymo nutraukimo tyrimais gauta duomenų apie pacientus, turėjusius psichikos sutrikimų (žr. 5.1 skyrių).

Atliekant rūkymo metimo klinikinį tyrimą dažniau pranešta apie anksčiau psichikos sutrikimų turėjusiems pacientams pasireiškusių neuropsichinius nepageidaujamus reiškinius, palyginti su pacientais, kurie anksčiau psichikos sutrikimų neturėjo, nepriklausomai nuo gydymo būdo (žr. 5.1 skyrių).

Pacientus, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, reikia gydyti atsargiai ir tokius pacientus reikia tinkamai informuoti.

Prieuoliai

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kuriems anksčiau buvo arba nebuvo pasireiškę prieuoliai, gydantis CHAMPIX pasireiškusių prieuolių. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškę prieuoliai arba kita būklė, kuri gali mažinti prieuolių slenksį, CHAMPIX vartoti reikia atsargiai.

Gydymo nutraukimas

Iki 3% pacientų CHAMPIX vartojimo nutraukimas baigiant gydymą buvo susijęs su dirglumo padidėjimu, noru užsirūkyti, depresija ir (ar) nemiga. Skiriantis gydymą gydytojas apie tai turi informuoti pacientą ir aptarti ar numatyti dozės sumažinimo palaipsniui būtinybę.

Kardiovaskuliniai reiškiniai

CHAMPIX vartojantiems pacientams reikia nurodyti, kad jie pasakytų savo gydytojui apie naujus arba sunkėjančius kardiovaskulinius simptomus ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu atsirastų miokardo infarkto arba insulto požymių ir simptomų (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varenikliną, pasireiškusių padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant angioneurozinę edemą. Klinikiniai tokių reakcijų požymiai yra veido, burnos (liežuvio, lūpų ir dantenu), kaklo (ryklės ir gerklės) ir galūnių patinimas. Gauta retų pranešimų apie gyvybei pavojingą angioneurozinę edemą, dėl kurios sutrikus

kvėpavimui, prireikė skubios medicininės pagalbos. Pacientai, kuriems atsiranda tokių simptomų, turi nutraukti gydymą vareniklinu ir nedelsdami kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

Odos reakcijos

Be to, po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varenikliną, pasireiškusias retas, bet sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą bei daugiaformę eritema. Šios odos reakcijos gali būti pavojingos gyvybei, todėl pacientai turi nutraukti gydymą vos pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo ar odos reakcijos požymiams ir nedelsdami kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis vareniklino savybėmis ir iki šiol sukaupta klinicine patirtimi, kliniškai reikšmingos CHAMPIX sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nebuvo. CHAMPIX ir kartu vartojamų toliau išvardytų vaistinių preparatų dozės rekomenduojama nekeisti.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, farmakokinetinės vareniklino sąveikos su medžiagomis, visų pirma metabolizuojamomis veikiant citochromo P450 izofermentams, nesitikima.

Be to, vareniklino metabolizmas lemia mažiau nei 10% jo klirensą, taigi veikliosios medžiagos, kurios veikia citochromo P450 sistemą, vargu, ar gali keisti vareniklino farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių), taigi, keisti CHAMPIX dozės greičiausiai neprireiks.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad gydomoji vareniklino koncentracija baltymų pernašos žmogaus inkstuose neslopina. Taigi pro inkstus išsiskiriančių veikliųjų medžiagų (pvz., metformino, žr. toliau) farmakokinetikos vareniklinas greičiausiai neveikia.

Metforminas

Vareniklinas metformino farmakokinetikos neveikė. Metforminas vareniklino farmakokinetikos neveikė.

Cimetidinas

Dėl sulėtėjusio klirensą inkstuose 29% padidėjo kartu su cimetidinu vartojamo vareniklino sisteminė ekspozicija. Asmenims, kurių inkstų funkcija normali, arba ligoniams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dėl cimetidino vartojimo vareniklino dozės keisti nerekomenduojama. Ligoniams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, cimetidino vartoti kartu su vareniklinu negalima.

Digoksinas

Vareniklinas digoksino pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos neveikė.

Varfarinas

Vareniklinas varfarino farmakokinetikos neveikė. Vareniklinas protrombino laiko (INR) neveikė. Metus rūkyti, varfarino farmakokinetika gali pakisti (žr. 4.4 skyrių).

Alkoholis

Klinikinių tyrimų duomenų apie galimą vareniklino sąveiką su alkoholiu yra nedaug. Po pateikimo į rinką gauta pranešimų apie didesnę intoksikacinę alkoholio poveikį vareniklinu gydytiems pacientams. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinių ir vareniklino vartojimo nenustatytas.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma priklausomybė nuo tabako

Bupropionas

Vareniklinas bupropiono pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos neveikė.

Nikotino pakeičiamoji terapija (NPT)

Rūkoriams 12 dienų vartojusių varenikliną kartu su transderminiu NPT, statistiškai reikšmingai sumažėjo paskutinę tyrimo dieną išmatuotas vidutinis sistolinis kraujospūdis (vidurkis – 2,6 mmHg). Šiame tyrime vartojant minėtus vaistinius preparatus kartu dažniau, palyginti su vienu NPT, pasireiškė pykinimas, galvos skausmas, vėmimas, galvos svaigimas, dispepsija ir nuovargis.

Ar saugu ir veiksminga CHAMPIX vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma rūkymo priklausomybė, netirta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų nerodo vareniklino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar naujagimiui (žr. 5.1 skyrių).

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu vareniklino geriau nevartoti (žr. 5.1 skyrių).

Žindymas

Ar vareniklino prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad vareniklino prasiskverbia į patelių pieną. Sprendimą dėl žindymo arba jo nutraukimo, CHAMPIX vartojimo arba jo nutraukimo reikia priimti, įvertinus žindymo naudą kūdikiui ir gydymo CHAMPIX naudą motinai.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie vareniklino įtaką vaisingumui nėra.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys, pagrįsti įprastiniais vaisingumo tyrimais su žiurkių patelėmis ir patiniais, pavojaus žmogui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CHAMPIX gali šiek tiek arba vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. CHAMPIX gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir trumpalaikį sąmonės praradimą, taigi, gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientui patariama nevairuoti, nevaldyti mechanizmų arba neužsiimti kita pavojinga veikla, kol nežino, kaip vaistinis preparatas veikia minėtus jo gebėjimus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Rūkymo nutraukimas (gydant ir negydant) susijęs su įvairiais simptomais. Ligoniams, bandantiems mesti rūkyti, buvo tokių sutrikimų, pavyzdžiui: disforinė ar prislėgta nuotaika, nemiga, dirglumas, nusivylimas ar pyktis, nerimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, nerimastingumas, širdies ritmo sulėtėjimas, apetito padidėjimas ar svorio padidėjimas. Nei pagal tyrimų su CHAMPIX planą, nei analizuojant duomenis, nebuvo mėginama atskirti nepageidaujamas reakcijas, susijusias su gydymu vaistiniu preparatu, nuo reakcijų, greičiausiai susijusių su nikotino vartojimo nutraukimu. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos įvertinus priešregistracinių 2–3 fazės tyrimų duomenis,

atnaujintus jungtiniais duomenimis, gautais iš 18-kos placebo kontroliuojamų priešregistracinių ir poregistracinių tyrimų, kuriuose dalyvavo apie 5000 vareniklinu gydytų pacientų.

Pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 1 mg dozę du kartus per parą po to, kai dozė buvo palaipsniui padidinta, dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys buvo pykinimas (28,6%). Daugeliu atvejų pykinimas pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, buvo lengvas ar vidutinio sunkumo ir, nutraukus gydymą, išnyko savaime.

Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nepageidaujamų reakcijos, kurių vartojant vaistinį preparatą pasireiškė dažniau nei vartojant placebo, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) atvejai). Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Nazofaringitas
Dažni	Bronchitas, sinusitas
Nedažni	Grybelinė infekcija, virusinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Reti	Sumažėjęs trombocitų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Svorio padidėjimas, apetito sumažėjimas, apetito padidėjimas
Nedažni	Hiperglikemija
Reti	Cukrinis diabetas, polidipsija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni	Sapnų sutrikimas, nemiga
Nedažni	Savižudiškos mintys, agresyvumas, panikos reakcija, mąstymo sutrikimas, nerimastingumas, nuotaikų kaita, depresija*, nerimas*, haliucinacijos*, lytinio potraukio sustiprėjimas, lytinio potraukio susilpnėjimas
Reti	Psichozė, somnambulizmas, neįprastas elgesys, disforija, psichinės veiklos sulėtėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, skonio pojūčio sutrikimas
Nedažni	Traukuliai, drebulys, letargija, hipestezija
Reti	Cerebrovaskulinis priepuolis, hipertoniškumas, dizartrijs, koordinacijos sutrikimas, hipogeuzija, miego ir budrumo ciklo sutrikimas
Dažnis nežinomas	Trumpalaikis sąmonės praradimas.
Akių sutrikimai	
Nedažni	Konjunktyvitas, akies skausmas
Reti	Skotoma, skleros spalvos pokytis, vyzdžio išsiplėtimas, šviesos baimė, trumparegystė, ašarojimo sustiprėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Miokardo infarktas, krūtinės angina, tachikardija, perplakimai, širdies plakimo padažnėjimas
Reti	Prieširdžių virpėjimas, ST segmento nusileidimas elektrokardiogramoje, T bangos amplitudės sumažėjimas elektrokardiogramoje
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Kraujospūdžio padidėjimas, karščio pylimas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys, kosulys
Nedažni	Viršutinių kvėpavimo takų uždegimas, kvėpavimo takų paburkimas, disfonija, alerginis rinitas, gerklės dirginimas, nosies ančių paburkimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas, rinorėja
Reti	Gerklės skausmas, knarkimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas
Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo įtempimas, pilvo skausmas, dantų skausmas, dispepsija, vidurių pūtimas, burnos džiūvimas
Nedažni	Kraujingos išmatos, gastritas, tuštinimosi pokyčiai, raugėjimas, aftinis stomatitas, dantenų skausmas.
Reti	Vėmimas krauju, išmatų pokyčiai, liežuvio apnašos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas, niežėjimas
Nedažni	Eritema, spuogai, per smarkus prakaitavimas, prakaitavimas naktį
Reti	Sunkios odos reakcijos, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą bei daugiaformę eritemą, angioneurozinę edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas
Nedažni	Raumenų spazmai, skeleto, raumenų ir krūtinės skausmas.
Reti	Šnarių sąstingis, kostochondritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Polakiurija, dažnas šlapinimasis naktį
Reti	Glikozurija, poliurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Menoragija
Reti	Išskyros iš makšties, lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Krūtinės skausmas, nuovargis
Nedažni	Krūtinės diskomfortas, panašus į gripą negalavimas, karščiavimas, astenija, negalavimas
Reti	Šalčio pojūtis, cistos
Tyrimai	
Dažni	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo duomenys
Reti	Nenormalūs spermos tyrimo duomenys, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis, kalcio koncentracijos kraujyje sumažėjimas
*Dažnis įvertintas grupės stebėjimo tyrimuose, po vaistinio preparato patekimo į rinką.	

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų prieš vaistinio preparato patekimą į rinką metu perdozavimo atvejų nepastebėta.

Perdozavimo atveju, prireikus reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones.

Vareniklinas buvo pašalinamas dializės metu ligoniams, kuriems diagnozuota galutinė inkstų ligos stadija (žr. 5.2 skyrių), visgi dializės taikymo perdozavimo atveju patirties nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, vaistai priklausomybės sutrikimams gydyti, preparatai priklausomybei nuo nikotino gydyti, ATC kodas – N07B A03.

Veikimo mechanizmas

Vareniklinas pasižymi dideliu afinitetu ir selektyvumu neuronų $\alpha 4\beta 2$ nikotino acetilcholino receptoriams ir yra dalinis agonistas – medžiaga, kuriai būdingas ir agonistinis veikimas, šiek tiek silpnėsnis nei nikotino, ir, kai kartu yra ir nikotino, antagonistinis veikimas.

Elektrofiziologinių tyrimų *in vitro* ir neurocheminių tyrimų *in vivo* duomenimis, vareniklinas prisijungia prie neuronų $\alpha 4\beta 2$ nikotino acetilcholino receptorių bei stimuliuoja receptorių, bet žymiai silpniau nei nikotinas. Nikotinas konkuruoja dėl tų pačių $\alpha 4\beta 2$ nAChR prisijungimo vietų, bet vareniklino afinitetas didesnis. Taigi vareniklinas gali veiksmingai slopinti nikotino gebėjimą pilnai sužadinti $\alpha 4\beta 2$ receptorių ir mezolimbinių dopamino sistemą, rūkymo sužadinančią ir sukeltą nervinį mechanizmą. Vareniklinas labai selektyvus ir daug stipriau susijungia su $\alpha 4\beta 2$ receptorių potipiu ($K_i = 0,15$ nM), nei su kitais dažnai pasitaikančiais nikotino receptoriais ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ar su nenikotino receptoriais ir pernešėjais ($K_i > 1$ μ M), išskyrus 5-HT₃ receptorių ($K_i = 350$ nM).

Farmakodinaminis poveikis

CHAMPIX veiksmingumas metant rūkyti priklauso nuo vareniklino dalinio agonizmo $\alpha 4\beta 2$ nikotino receptoriams, nes prisijungus sukeliama poveikis, kurio pakanka potraukio ir nutraukimo simptomams palengvinti (agonistinis veikimas), ir kartu nikotino prisijungimo prie $\alpha 4\beta 2$ receptorių blokados, nes sumažėja pasitenkinimą sukeliantis ir sužadinamasis rūkymo poveikis (antagonistinis veikimas).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Medikamentinio gydymo metant rūkyti sėkmės tikimybė didesnė pacientams, kurie apsisprendę mesti rūkyti ir sulaukia papildomų patarimų bei palaikymo.

CHAMPIX veiksmingumas metant rūkyti tirtas 3 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ilgamečiai cigarečių rūkoriai (≥ 10 cigarečių per parą) metu. Du tūkstančiai šeši šimtai devyniolika (2619) pacientų vartojo po 1 mg CHAMPIX du kartus per parą (dozė buvo padidinama per pirmą gydymo savaitę), 669 pacientai vartojo po 150 mg bupropiono du kartus per parą (dozė irgi buvo padidinama) ir 684 pacientai vartojo placebo.

Palyginamieji klinikiniai tyrimai

Dviejų identiškų dvigubai aklu būdu atliktų klinikinių tyrimų metu buvo numatyta palyginti CHAMPIX (1 mg du kartus per parą), pailginto atpalaidavimo bupropiono (150 mg du kartus per parą) ir placebo veiksmingumą metant rūkyti. Šių 52 savaičių trukmės tyrimų metu pacientai buvo gydomi 12 savaičių, po to buvo 40 savaičių fazė be gydymo.

Pirminė dviejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo patvirtinta anglies monoksido (CO) tyrimu, kai nerūkoma 4 savaites (4W-CQR) laikotarpyje nuo 9 iki 12 savaitės. Pirminė vertinamoji baigtis rodo, kad CHAMPIX statistikai reikšmingai pranašesnis už bupropioną ir placebo.

Po 40 savaičių be gydymo fazės, svarbiausia antrinė abiejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo tebesitęsiančios abstinencijos dažnis (TA) 52 savaitę. TA buvo asmenų, kurie nerūkė (neužtraukė nei vieno cigaretės dūmo) nuo 9 iki 52 savaitės ir kuriems nustatytas > 10 ppm iškvėpimo CO rodmuo,

tarp visų asmenų. 1 ir 2 tyrimų 4W-CQR (9-12 savaitėmis) ir TA dažnis (9-52 savaitėmis) atsispindi toliau esančioje lentelėje.

	1 tyrimas (n = 1022)		2 tyrimas (n = 1023)	
	4W CQR	TA 9-52 sav.	4W CQR	TA 9-52 sav.
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropionas	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebas	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Šansų santykis CHAMPIX, palyginti su placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Šansų santykis CHAMPIX, palyginti su bupropionu	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Pacientai, kuriems pasireiškė potraukis, nutraukimo simptomai ar rūkymo poveikio sustiprėjimas
1 ir 2 tyrimų aktyvaus gydymo metu potraukis ir nutraukimo simptomai žymiai sumažėjo ligoniams, kurie buvo atsitiktiniu būdu atrinkti ir vartojo CHAMPIX, palyginti su vartojusiais placebo. Be to, CHAMPIX, palyginti su placebo, smarkiai sumažino rūkymo poveikio sustiprėjimą, dėl kurio gydymo metu rūkantis pacientas gali niekada nemesti rūkyti. Vareniklino įtaka potraukiui, nutraukimo simptomams ir rūkymo poveikio sustiprėjimui ilgalaikės stebėjimo be gydymo fazės metu vertinama nebuvo.

Abstinencijos palaikomojo gydymo tyrimas

Trečiu tyrimu įvertinta papildomo 12 savaičių gydymo CHAMPIX nauda abstinencijos palaikymui. Šiame tyrime pacientai (n = 1927) 12 savaičių atviru būdu vartojo po 1 mg CHAMPIX du kartus per parą. Pacientai, kurie metė rūkyti 12-tą savaitę, papildomas 12 savaičių atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba CHAMPIX (1 mg du kartus per parą), arba placebo (bendra tyrimo trukmė 52 savaitės).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo anglies monoksido (CO) nustatymas, tebesitęsiančios abstinencijos dažnis nuo 13 savaitės iki 24 savaitės dvigubai aklu būdu atliktos gydymo fazės metu. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo tebesitęsiančios abstinencijos (TA) dažnis nuo 13 savaitės iki 52 savaitės.

Šis tyrimas parodė, kad papildomas 12 savaičių palaikomasis gydymas 1 mg CHAMPIX du kartus per parą pranašesnis metant rūkyti už placebo. Pranašumas, palyginti su placebo, pagal TA išliko per visas 52 savaites. Svarbiausi duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant CHAMPIX gydymus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n=602	Placebas n=604	Skirtumas (PI 95%)	Šansų santykis (PI 95%)
TA* 13-24 sav.	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95%, 3,15%)
TA* 13 52 sav.	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07%, 1,70%)

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Remiantis ribota šiuo metu turima vaistinio preparato vartojimo klinicine patirtimi, CHAMPIX veiksmingumo juodaodžiams žmonėms nustatyti negalima.

Lanksti rūkymo metimo data nuo pirmos iki penktos savaitės

Buvo įvertintas vareniklino veiksmingumas ir saugumas rūkantiems asmenims, kurie galėjo lanksčiai nuspręsti, kada mesti rūkyti nuo pirmos iki penktos gydymo savaitės. Šio 24 savaičių tyrimo duomenimis, pacientai buvo gydyti 12 savaičių, o po to 12 savaičių stebėti fazės be gydymo metu. 4 savaičių (9-12 savaičių) TAD vareniklino ir placebo grupėje buvo atitinkamai 53,9 % ir 19,4 % (skirtumas = 34,5 %, 95 % PI: 27,0 %-42,0 %), 9-24 savaitę TA buvo 35,2 % (vareniklino grupėje), palygini su 12,7 % (placebo grupėje) (skirtumas = 22,5 %, 95 % PI: 15,8 %-29,1 %). Pacientams,

kurie nenori arba negali mesti rūkyti per 1-2 savaites, galima patarti pradėti gydymą ir savarankiškai pasirinkti rūkymo metimo datą per 5 savaitių laikotarpį.

Tyrimas su pakartotinai CHAMPIX gydomais pacientais

CHAMPIX nauda buvo nustatoma atliekant dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su 494 pacientais, kurie anksčiau bandė mesti rūkyti vartodami CHAMPIX ir kuriems arba nepavyko, arba jie vėl pradėjo rūkyti pasibaigus gydymo laikotarpiui. Pacientai, kuriems anksčiau gydantis pasireiškė susirūpinimą keliančių nepageidaujamų reakcijų, į tyrimą neįtraukti. Pacientai santykiu 1:1 buvo atsitiktinai atrinkti 12 gydymo savaitių du kartus per parą vartoti 1 mg CHAMPIX (N = 249) arba placebo (N = 245) ir pasibaigus gydymo laikotarpiui buvo stebimi dar iki 40 savaitių. Į šį tyrimą įtraukti pacientai anksčiau buvo vartoję CHAMPIX siekdami mesti rūkyti (mažiausia visa gydymo trukmė – dvi savaitės) mažiausiai prieš tris mėnesius iki pradėjo dalyvauti tyrime ir rūkė bent keturias savaites.

CHAMPIX gydytiems pacientams nustatytas pranašesnis CO tyrimu patvirtintos abstinencijos dažnis tiek 9–12 savaitėmis, tiek 9–52 savaitėmis, palyginti su placebo gydytais pacientais. Pagrindiniai rezultatai nurodyti lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant CHAMPIX gydomus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebas n = 245	Šansų santykis (PI 95 %), p vertė
TA* 9–12 sav.	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p < 0,0001
TA* 9–52 sav.	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p < 0,0001

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Palaipsninis rūkymo metimo būdas

CHAMPIX nauda buvo vertinama atliekant 52 savaitių dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su 1 510 tiriamųjų, kurie negalėjo ar nenorėjo mesti rūkyti per keturias savaites, tačiau norėjo mesti rūkyti per 12 savaitių, palaipsniui mažindami rūkymų kiekį. Tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti 24 savaites du kartus per parą vartoti po 1 mg CHAMPIX (N = 760) arba placebo (N = 750) ir pasibaigus gydymo laikotarpiui buvo stebimi dar iki 52 savaitės. Tiriamiesiems buvo nurodyta iki pirmųjų keturių gydymo savaitių pabaigos bent 50 proc. sumažinti surūkomų cigarečių skaičių, o vėliau, nuo ketvirtos iki aštuntos gydymo savaitės, jų skaičių sumažinti dar 50 proc., siekiant visiškos abstinencijos 12 savaitių laikotarpio pabaigoje. Po pirminio 12 savaitių rūkymo sumažinimo laikotarpio tiriamieji gydėsi dar 12 savaitių. Palyginti su placebo, CHAMPIX gydytų tiriamųjų grupėje tebesitęsiančios abstinencijos dažnis buvo žymiai didesnis. Pagrindiniai rezultatai nurodyti lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant Champix gydomus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebas n = 750	Šansų santykis (PI 95 %), p vertė
TA* 15–24 sav.	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53), p < 0,0001
TA* 21–52 sav.	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50), p < 0,0001

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Šio tyrimo metu nustatytos CHAMPIX saugumo savybės atitiko prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką atliktų tyrimų duomenis.

Asmenys, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos liga

CHAMPIX buvo įvertintas atlikus atsitiktinių imčių dvigubai aklaus placebo kontroliuojamus tyrimus su tiriamaisiais, kuriems anksčiau kaip prieš 2 mėnesius buvo diagnozuota stabili kardiovaskulinė liga (kitokia nei arba esanti kartu su hipertenzija). Tiriamieji atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir 12 savaitių vartojo CHAMPIX 1 mg dozė du kartus per parą (n = 353) arba

placebą (n = 350), o vėliau buvo stebėti 40 savaičių po gydymo. Keturių savaičių TAD vareniklino ir placebo grupėje buvo atitinkamai 47,3 % ir 14,3 %, o TA 9-52 savaitėmis buvo 19,8 % (vareniklino grupėje), palyginti su 7,4 % (placebo grupėje).

Komitetas aklu būdu išnagrino mirčių ir sunkius kardiovaskulinius reiškinius. Gydymo metu (arba per 30 dienų laikotarpį po gydymo) kurioje nors gydymo grupėje ≥ 1 % dažnumu pasireiškė išvardyti išnagrinėti reiškiniai: nemirtinas miokardo infarktas (atitinkamai 1,1 %, palyginti su 0,3 % vartojant CHAMPIX ir placebo) ir gydymas ligininėje dėl krūtinės anginos (0,6 %, palyginti su 1,1 %). Buvo išnagrinėti reiškiniai per 52 savaičių stebėjimo be gydymo laikotarpį, įskaitant būtinybę atlikti vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrą (2,0 %, palyginti su 0,6 %), gydymą ligininėje dėl krūtinės anginos (1,7 %, palyginti su 1,1 %) ir pirmą kartą diagnozuota periferinių kraujagyslių liga (PKL) arba priėmimas PKL procedūrai (1,4 %, palyginti su 0,6 %). Kai kuriems pacientams prireikė atlikti vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrą taikant nemirtino miokardo infarkto ir anginos gydymą ligininėje. Kardiovaskulinė mirtis ištiko 0,3 % pacientų CHAMPIX grupėje ir 0,6 % pacientų placebo grupėje per 52 savaičių gydymo kursą tyrimo metu.

Buvo atlikta 15 klinikinių tyrimų, kurių metu buvo gydyta ≥ 12 savaičių ir dalyvavo 7 002 pacientai (4 190 vartojo CHAMPIX, 2 812 – placebo), duomenų metaanalizė, siekiant sistemingai įvertinti CHAMPIX kardiovaskulinį saugumą. Metaanalizė apėmė anksčiau aprašyto tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys stabilia kardiovaskuline liga, duomenis.

Į pagrindinę kardiovaskulinio saugumo analizę buvo įtraukti jungtinės vertinamosios baigties didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKV), apibūdinamų kardiovaskuline mirtimi, nemirtinu MI ir nemirtinu insultu, atsiradimas ir laikas. Šiuos į vertinamąją baigtį įtrauktus reiškinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas komitetas. Apskritai gydant tyrimo metu pasireiškė nedaug DNKV, įtrauktų į metaanalizę (7 atvejų vartojant CHAMPIX [0,17 %]; 2 atvejai vartojant placebo [0,07 %]). Be to, nedidelis skaičius DNKV pasireiškė iki 30 parų po gydymo (13 atvejų vartojant CHAMPIX [0,31 %]; 6 atvejai vartojant placebo [0,21 %]).

Metaanalizė parodė, kad dėl CHAMPIX ekspozicijos DNKV santykinė rizika pacientams gydymo metu buvo 2,83 (95 % pasikliautinis intervalas nuo 0,76 iki 10,55, $p = 0,12$), o pacientams iki 30 parų po gydymo – 1,95 (95 % pasikliautinis intervalas nuo 0,79 iki 4,82, $p = 0,15$). Tai atitiko apskaičiuotąjį padidėjimą 6,5 DNKV reiškiniais ir 6,3 DNKV reiškiniais per 1 000 paciento metų, atsižvelgiant į ekspoziciją. DNKV santykinė rizika buvo didesnė pacientams, kurie rūkė ir turėjo papildomų kardiovaskulinės rizikos veiksnių, palyginti su tais pacientais, kurie rūkė, bet neturėjo kitų kardiovaskulinės rizikos veiksnių. Remiantis metaanalizės duomenimis, mirtingumas dėl visų priežasčių (6 atvejai vartojant CHAMPIX [0,14 %]; 7 atvejai vartojant placebo [0,25 %]) ir kardiovaskulinis mirtingumas (2 atvejai vartojant CHAMPIX [0,05 %]; 2 atvejai vartojant placebo [0,07 %]) CHAMPIX grupėse, palyginti su placebo grupėmis, buvo panašūs.

Kardiovaskulinio saugumo įvertinimo tyrimas asmenims, kuriems anksčiau buvo pasireiškę psichikos sutrikimų arba jų nebuvo

Kardiovaskulinis (KV) CHAMPIX saugumas įvertintas tyrime su asmenimis, kuriems anksčiau buvo pasireiškę psichikos sutrikimų arba jų nebuvo (pirminis tyrimas; žr. *Neuropsychinis saugumas* 5.1 skyriuje), ir jo tęstiniame tyrime neįvertinant vaistinių preparatų (kardiovaskulinio saugumo įvertinimo tyrime), į kurį buvo įtraukti 4595 iš 6293 tiriamųjų, baigusiu pirminį tyrimą (N = 8058); tiriamieji stebėti iki 52 savaitės pabaigos. 1749 (21,7 %) iš visų pirminiame tyrime gydytų pacientų turėjo vidutinę KV riziką, o 644 (8,0 %) – didelę KV riziką, nustatytą pagal Framinghemo (*Framingham*) skalę.

Pagrindinė KV vertinamoji baigtis buvo trukmė iki didžiojo nepageidaujamo kardiovaskulinio (DNKV) reiškinio, apibūdinamo kardiovaskuline mirtimi, nemirtinu miokardo infarktu arba nemirtinu insultu gydymo metu. Mirtis ir kardiovaskulinius reiškinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas komitetas.

Lentelėje toliau parodytas DNKV reiškinų dažnis ir santykinė rizika, palyginti su placebo visose gydymo grupėse gydymo metu, bei jungtinė vertė gydymo metu plius 30 parų ir iki tyrimo pabaigos.

	CHAMPIX N = 2016	Bupropionas N = 2006	NPT N = 2022	Placebas N = 2014
Gydymo metu				
DNKV reiškiniai, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Gydymo metu plus 30 parų				
DNKV reiškiniai, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Iki tyrimo pabaigos				
DNKV reiškiniai, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

CHAMPIX, bupropiono ir NPT vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia KV nepageidaujamų reiškinių (NR) rizika rūkantiesiems, gydytiems iki 12 savaičių ir stebėtiems iki 1 metų, palyginti su placebo, nors dėl santykinai mažo bendrojo reiškinių skaičiaus sąsajos visiškai atmesti negalima.

Asmenys, sergantys lengva ar vidutinio sunkumo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL)

Dvigubai aklu būdu atlikti atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai parodė, kad CHAMPIX (1 mg du kartus per parą) veiksminga ir saugu vartoti metantiems rūkyti asmenims, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo LOPL. Šių 52 savaites trukusių tyrimų metu pacientai buvo gydyti 12 savaičių ir po to 40 savaičių stebėti stebėjimo fazės be gydymo metu. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo anglies monoksido (CO) nustatymas, 4 savaites tebesitęsiančios abstinencijos dažnis (4 S TAD) nuo 9 savaitės iki 12 savaitės, o svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo tebesitęsianti abstinencija (TA) nuo 9 savaitės iki 52 savaitės. Vareniklino saugumo savybės buvo panašios į nustatytas kitų tyrimų su bendrąja populiacija metu.

4 S TAD (nuo 9 savaitės iki 12 savaitės) ir TA dažnis (nuo 9 savaitės iki 52 savaitės) parodyti toliau esančioje lentelėje.

	4 S TAD	TA 9-52 sav.
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebas (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Šansų santykis (CHAMPIX, palyginti su placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tyrimas su tiriamaisiais, anksčiau sirgusiais didžiosios depresijos sutrikimu

Vareniklino efektyvumas buvo patvirtintas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 525 tiriamieji, sirgusieji didžiąja depresija per pastaruosius 2 metus arba šiuo metu besigydantys. Nutraukimo dažnis šioje populiacijoje buvo panašus su tuo apie kuriuos buvo pranešta bendroje populiacijoje. Besitęsiantis abstinencijos dažnis tarp 9-12 savaitės buvo 35,9% tiriamiesiems vartojusiems varenikliną ir 15,6% placebo grupėje (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21) ir tarp 9-52 savaitės buvo 20,3% ir 10,4% atitinkamai (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai ($\geq 10\%$) tiriamiesiems, vartojusiems varenikliną, buvo pykinimas (27,0 %, palyginus su 10,4 % vartojusių placebo), galvos skausmas (16,8 % palyginus su 11,2 %), nenormalūs

sapnai (11,3 % palyginus su 8,2 %), nemiga (10,9 %, palyginus su 4,8 %) ir dirglumas (10,9 % palyginus su 8,2 %). Psichiatrijos skalės neparodė jokių skirtumų tarp vareniklino ir placebo grupių ir jokio bendro depresijos ar psichikos simptomų pablogėjimo tyrimo metu abiejose gydymo grupėse.

Tyrimas su tiriamaisiais, kuriems diagnozuota stabili šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas
Vareniklino saugumas ir toleravimas buvo įvertinti dvigubai aklame tyrime, kuriame dalyvavo 128 rūkaliai, kuriems diagnozuota stabili šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas, vartojantys vaistinių preparatų psichozei gydyti; pacientai, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir 12 savaičių vartojo varenikliną (po 1 mg du kartus per parą) arba placebo, o vėliau 12 savaičių buvo stebėti nevartojantys vaistinio preparato.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai tiriamiesiems, vartojantiems varenikliną, buvo pykinimas (23,8 %, palyginti su 14,0 % vartojant placebo), galvos skausmas (10,7 %, palyginti su 18,6 % vartojant placebo) ir vėmimas (10,7 %, palyginti su 9,3 % vartojant placebo). Įvertinus neuropsichinius nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo pranešta, nemiga buvo vienintelis reiškinys, bet kurioje gydymo grupėje pasireiškęs ≥ 5 % tiriamųjų ir didesniu dažnumu vareniklino nei placebo grupėje (9,5 %, palyginti su 4,7 %).

Apskritai, įvertinus pagal psichiatrijos skales, nei vienoje gydymo grupėje nebuvo šizofrenijos pablogėjimo ir nebuvo ekstrapiramidinių simptomų pokyčių.

Vareniklino grupėje, palyginti su placebo grupe, didesnė dalis tiriamųjų pranešė apie savižudiškas mintis arba elgesį prieš pradėdant tyrimą (gyvenimo anamnezėje) ir baigus aktyvaus gydymo laikotarpį (po 33-85 parų gydymo paskutiniosios preparato dozės pavartojimo). Su savižudybe siejamo elgesio dažnis aktyvaus gydymo laikotarpio metu vareniklinu gydytų ir placebo vartojusių tiriamųjų grupėse buvo panašus (atitinkamai 11 %, palyginti su 9,3 %). Tiriamųjų, kuriems pasireiškė su savižudybe siejami reiškiniai, procentinė dalis aktyvaus gydymo laikotarpio metu, palyginti su laikotarpiu po gydymo, vareniklino grupėje nepakito. Placebo grupėje ši procentinė dalis buvo mažesnė laikotarpiu po gydymo. Nors įvykdytų savižudybių nebuvo, nustatytas vienas bandymas žudyti vareniklino vartojusiam pacientui, kurio gyvenimo anamnezėje buvo keletas tokių bandymų. Ribotų šio vienintelio rūkymo nutraukimo tyrimo duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti galutines išvadas apie vaistinio preparato saugumą pacientams, kuriems yra diagnozuota šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas.

Neuropsichinio saugumo tyrimas su asmenimis, turėjusiais ir neturėjusiais psichikos sutrikimų
Vareniklinas įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotu aktyviuoju, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo pacientai, turėję psichikos sutrikimų (psichiatrijos pacientų grupė, N=4074), ir pacientai, neturėję psichikos sutrikimų (ne psichiatrijos pacientų grupė, N=3984). 18–75 metų amžiaus 10 ir daugiau cigarečių per parą surūkiantys tiriamieji atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1:1:1 suskirstyti į vareniklino 1 mg 2x per parą, bupropiono SR 150 mg 2x per parą, nikotino pakeičiamosios terapijos (NPT) pleistro 21 mg per parą mažinant dozę arba placebo grupę. Gydymo laikotarpis truko 12 savaičių, po gydymo pacientai stebėti dar 12 savaičių.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo neuropsichinių (NPs) nepageidaujamų reiškinių sudėtiniai rezultatai. Vertinti šie NPs nepageidaujami reiškiniai: sunkūs nerimo, depresijos, neįprastos savijautos arba priešiško atvejai ir (arba) vidutinio sunkumo arba sunkūs ažitacijos, agresijos, deliuzijų, haliucinacijų, žmogžudystės įsivaizdavimo, manijos, panikos, paranojos, psichozės, savižudybės įsivaizdavimo, savižudiško elgesio atvejai arba nusižudymas.

Toliau lentelėje pateikiami sudėtinės pirminės NPs nepageidaujamų reiškinių vertinamosios baigties **ne psichiatrijos pacientų grupėje** rezultatai pagal gydymo grupę ir rizikos skirtumai (RS) (95 % PI), palyginti su placebo.

Be to, lentelėje pateikiama pogrupio sudėtinė didelio intensyvumo NPs nepageidaujamų reiškinių (NR) vertinamoji baigtis:

	Ne psichiatrijos pacientų grupė N = 3984			
	Vareniklinas	Bupropionas	NPT	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	990	989	1006	999
Sudėtinė pirminė NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RS (95 % PI), plg. su placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NR – nepageidaujamas reiškinys; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Sudėtinės vertinamosios baigties reiškinų dažnis visose gydymo grupėse buvo mažas ir panašus į dažnį bet kurioje aktyviojo gydymo grupėje arba už jį mažesnis, palyginti su placebo. Vareniklino, bupropiono ir NPT skyrimas ne psichiatrijos grupės pacientams nebuvo susietas su reikšmingai padidėjusia NPs nepageidaujimų reiškinų rizika, atsižvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su placebo (95 % PI vertės buvo žemesnės už nulį arba lygios nuliui).

Asmenų, kuriems pasireiškė su savižudiškais mintimis ir (arba) savižudišku elgesiu susijusių reiškinų, įvertintų pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), kiekis procentais vareniklino ir placebo grupėse gydymo laikotarpiu bei stebėjimo laikotarpiu buvo panašus. Tai parodyta lentelėje toliau.

	Ne psichiatrijos pacientų grupė N = 3984			
	Vareniklinas N = 990 n (%)	Bupropionas N = 989 n (%)	NPT N = 1006 n (%)	Placebas N = 999 n (%)
Gydymo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	988	983	996	995
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Savižudiškas elgesys	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Savižudiškos mintys	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Stebėjimo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	807	816	800	805
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Savižudiškas elgesys	0	1 (0,1)	0	0
Savižudiškos mintys	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Vienas savižudybės atvejis gydymo laikotarpiu užfiksuotas asmeniui, gydytam placebo ne psichiatrijos pacientų grupėje.

Toliau lentelėje pateikiami sudėtinės pirminės NPs nepageidaujamų reiškinių vertinamosios baigties **psichiatrijos pacientų grupėje** rezultatai pagal gydymo grupę ir RS (95 % PI), palyginti su placebo. Pateikiami ir atskiri vertinamosios baigties komponentai.

Be to, lentelėje pateikiama pogrupio sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis:

	Psichiatrijos pacientų grupė			
	N = 4074			
	Vareniklinas	Bupropionas	NPT	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	1026	1017	1016	1015
Sudėtinė pirminė NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RS (95 % PI), plg. su placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Pirminės NPs NR vertinamosios baigties komponentai, n (%):				
nerimas ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
depresija ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
neįprasta savijauta ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
priešiškusmas ^a	0	0	0	0
ažitacija ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
agresija ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
deliuzijos ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
haliucinacijos ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
mintys apie žmogžudystes ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
manija ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
panika ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
paranoja ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
psichoze ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
savižudiškas elgesys ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
savižudybės įsivaizdavimas ^b	0	0	0	1 (0,1)
nusižudymas ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
	0	0	0	0
Sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NR – nepageidaujamas reiškinys; ^alaipsnis = didelio intensyvumo NR; ^blaipsnis = vidutinio ir didelio intensyvumo NR; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Remiantis pranešimais, psichiatrijos pacientų grupės tiriamiesiems visose gydymo grupėse pasireiškė daugiau reiškinių nei ne psichiatrijos pacientų grupės tiriamiesiems. Psichiatrijos pacientų grupėje sudėtinės vertinamosios baigties reiškinių dažnis buvo didesnis kiekvienoje aktyviojo gydymo grupėje, palyginti su placebo. Vis dėlto vareniklino, bupropiono ir NPT skyrimas psichiatrijos grupės pacientams nebuvo susietas su reikšmingai padidėjusia NPs nepageidaujamų reiškinių rizika, atsižvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamą baigtį, palyginti su placebo (95 % PI vertės buvo lygios nuliui).

Psichiatrijos pacientų grupėje asmenų, kuriems pasireiškė su savižudiškais mintimis ir (arba) savižudišku elgesiu susijusių reiškinių, įvertintų pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), kiekis procentais

vareniklino ir placebo grupėse gydymo laikotarpiu ir stebėjimo laikotarpiu buvo panašus. Tai parodyta lentelėje toliau:

	Psichiatrijos pacientų grupė N = 4074			
	Vareniklinas N = 1026 n (%)	Bupropionas N = 1017 n (%)	NPT N = 1016 n (%)	Placebas N = 1015 n (%)
Gydymo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	1017	1012	1006	1006
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Savižudiškas elgesys	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Savižudiškos mintys	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Stebėjimo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	833	836	824	791
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Savižudiškas elgesys	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Savižudiškos mintys	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Apie savižudybės atvejus psichiatrijos pacientų grupėje pranešimų negauta.

Vareniklinu gydytiems asmenims dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai šiame tyrime buvo panašūs į pastebėtus per tyrimus ikiregistraciniu laikotarpiu.

Abiejose grupėse vareniklinu gydytiems pacientams nustatytas statistinis pranašumas vertinant CO tyrimu patvirtintą abstinenciją per 9–12 savaičių laikotarpį ir 9–24 savaičių laikotarpį, palyginti su asmenimis, gydytais bupropionu, nikotino pleistru ir placebo (žr. lentelę toliau).

Pagrindinių veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama šioje lentelėje:

	Ne psichiatrijos pacientų grupė	Psichiatrijos pacientų grupė
TA 9–12 n/N (%)		
Vareniklinas	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropionas	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NPT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebas	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Gydymo metodų palyginimas: Šansų santykis (95 % PI), p vertė		
Vareniklinas, plg. su placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropionas, plg. su placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NPT, plg. su placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniklinas, plg. su bupropionu	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniklinas, plg. su NPT	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
TA 9–24 n/N (%)		
Vareniklinas	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropionas	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NPT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebas	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Gydymo metodų palyginimas: Šansų santykis (95 % PI), p vertė		
Vareniklinas, plg. su placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropionas, plg. su placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NPT, plg. su placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Vareniklinas, plg. su bupropionu	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniklinas, plg. su NPT	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

TA = tebesitęsiančios abstinencijos dažnis; PI = pasikliautinis intervalas; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Neuropsichinio saugumo metaanalizės ir stebėjimo tyrimai

Klinikinių tyrimų duomenų analizės nepatvirtino sunkių neuropsichinių reiškinių rizikos padidėjimo vartojant varenikliną, palyginti su placebo. Be to, nepriklausomi stebėjimo tyrimai nepatvirtino padidėjusios sunkių neuropsichinių reiškinių rizikos vareniklinu gydytiems pacientams, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriama nikotino pakaitinė terapija (NPT) arba bupropionas.

Gydymo nutraukimas

Gydymo vareniklinu nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 11,4 %; palyginti su 9,7 % placebo grupėje. Šioje grupėje gydymą dėl dažniausių nepageidaujamų reakcijų varenikliną vartojusiems pacientams nutraukti reikėjo: dėl pykinimo (2,7 %, palyginti su 0,6 % placebo grupėje), dėl galvos skausmo (0,6 %, palyginti su 1,0 % placebo grupėje), dėl nemigos (1,3 %, palyginti su 1,2 % placebo grupėje) ir dėl neįprastų sapnų (0,2 %, palyginti su 0,2 % placebo grupėje).

Klinikinių tyrimų analizė

Atlikta 5 atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1907 pacientai (1130 vartojusių varenikliną, 777 – placebo), metaanalizė siekiant įvertinti mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). Į metaanalizę įtrauktas vienas tyrimas (N = 127), kuriame dalyvavo šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu sirgę pacientai, ir kitas tyrimas (N = 525), kuriame dalyvavo depresija sirgę pacientai. Kaip pavaizduota toliau esančioje lentelėje, rezultatai neparodė minčių apie savižudybę ir (arba) savižudiško elgesio dažnio padidėjimo tarp pacientų, kurie

buvo gydomi vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo. Iš 55 pacientų, kuriems pasireiškė mintys apie savižudybę arba savižudiškas elgesys, 48 (24 vartoję varenikliną, 24 – placebo) dalyvavo dviejuose tyrimuose, į kuriuos buvo įtraukiami anksčiau šizofrenija / šizoafektiniu sutrikimu arba depresija sirgę pacientai. Keletas pacientų šiuos reiškinius išsakė kituose trijuose tyrimuose (4 varenikliną, 3 – placebo grupėje).

Pacientų skaičius ir minčių apie savižudybę ir (arba) suicidinio elgesio rizikos santykis pagal C-SSRS, remiantis 5 klinikinių tyrimų, kurių metu vareniklinas lygintas su placebo, metaanalize

	Vareniklinas (N = 1130)	Placebas (N = 777)
Pacientai, kuriems pasireiškė mintys apie savižudybę ir (arba) suicidinis elgesys* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Paciento rūkymo metai	325	217
Rizikos santykis # (RS; 95 % PI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Iš jų apie suicidinį elgesį pranešė po vieną tiriamąjį kiekvienoje gydymo grupėje

** Pacientai, kuriems reiškiniai pasireiškė iki 30 dienų po gydymo; % tyrimo metu nevertintas

RS atvejų dažnis per 100 paciento metų

Siekiant įvertinti vareniklino neuropsichinį saugumą, atlikta 18 dvigubai aklų, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizė. Į šį skaičių įtraukti 5 pirmiau aprašyti tyrimai, kuriuose naudota C-SSRS, tyrimuose dalyvavo 8521 pacientas (5072 varenikliną, 3449 – placebo), kai kuriems iš jų pasireiškė psichikos sutrikimų. Rezultatai parodė panašų bendrą neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių dažnį, išskyrus miego sutrikimus, pacientams, gydytiems vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo, rizikos santykis (RS) – 1,01 (95 % PI: 0,89–1,15). Apibendrinti šių 18 tyrimų duomenys parodė panašų atskirų psichinių reiškinių dažnį tarp pacientų, gydytų vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems skirtas placebo. Toliau esančioje lentelėje nurodytos dažniausiai ($\geq 1\%$) registruotų nepageidaujamų reiškinių kategorijos, susijusios su psichiatrinio saugumu, išskyrus miego sutrikimus.

Psichiniai nepageidaujami reiškiniai, pasireiškiantys $\geq 1\%$ pacientų, remiantis apibendrintais 18 klinikinių tyrimų duomenimis

	Vareniklinas (N = 5072)	Placebas (N = 3449)
Nerimo sutrikimai ir simptomai	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresinės nuotaikos sutrikimai	179 (3,5)	108 (3,1)
Nuotaikos sutrikimai NKN*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NKN = niekur kitur neklasifikuojami

Skaičius (procentais) atitinka pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičių

Stebėjimo tyrimai

Atliekant pakoreguotą keturių stebėjimo tyrimų, kurių kiekviename dalyvavo nuo 10 000 iki 30 000 varenikliną vartojusių pacientų, analizė palyginta sunkių neuropsichikos reiškinių, įskaitant hospitalizacijas dėl neuropsichinių reiškinių ir mirtinus arba nemirtinus savęs žalojimo atvejus, rizika tarp pacientų, gydytų vareniklinu, palyginti su pacientais, gydytais NPT arba bupropionu. Visi tyrimai buvo retrospektiniai kohortiniai tyrimai, juose dalyvavo anksčiau psichikos ligomis sirgę arba nesirgę pacientai. Visuose tyrimuose naudoti statistiniai metodai siekiant kontroliuoti iškraipiančius veiksnius, įskaitant preferencinį varenikliną paskyrimą lengvesniems pacientams, nors liekamųjų iškraipiančių veiksmų galimybė išlieka.

Dviejuose iš keturių tyrimų nenustatytas skirtumas tarp hospitalizacijos dėl neuropsichikos reiškinių rizikos tarp varenikliną vartojusių ir nikotino pleistru vartojusių (santykinė rizika [SR] 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas [PI]: 0,56–2,34 (pirmajame tyrimo) ir 0,76; 95 % PI: 0,40–1,46 (antrajame tyrimo)). Galimybė nustatyti skirtumus šiuose dviejuose tyrimuose ribota. Trečiajame tyrimo vertinant psichinių nepageidaujamų reiškinių, diagnozuotų vizito skubios pagalbos skyriuje arba ambulatorinių vizitų metu, riziką tarp varenikliną vartojusių ir bupropioną vartojusių pacientų, skirtumas nenustatytas

(SR 0,85; 95 % PI: 0,55–1,30). Remiantis pranešimais po pateikimo į rinką, bupropionas gali būti susijęs su neuropsichiniais nepageidaujamais reiškiniais.

Ketvirtajame tyrime nenustatyta didesnės mirtino ar nemirtino save žalojančio elgesio rizikos požymių (SR 0,88; 95 % PI: 0,52–1,49) pacientams, kuriems skirtas vareniklinas, palyginti su pacientais, kuriems skirta NPT. Nustatytų savižudybių dažnis per tris mėnesius nuo bet kurio medikamentinio gydymo pradžios buvo retas (du atvejai tarp 31 260 vareniklino vartotojų ir šeši atvejai tarp 81 545 NPT vartotojų).

Nėštumo kohortų tyrimas

Kohortų tyrime pagal populiaciją kūdikiai, paveikti CHAMPIX *in utero* (N = 335), palyginti su kūdikiais, kurių motinos rūkė nėštumo metu (N = 78 412), ir kūdikiais, gimusiais nerūkančioms motinoms (N = 806 438). Šiame tyrime palyginus su kūdikiais, gimusiais rūkusioms nėštumo metu motinoms, kūdikiams, paveiktiems CHAMPIX *in utero*, nustatyta mažiau įgimtų sklaidos trūkumų (3,6 % plg. su 4,3 %), negyvagimių (0,3 % plg. su 0,5 %), priešlaikinio gimimo (7,5 % plg. su 7,9 %), per mažo pagal gestacinį amžių vaisiaus (12,5 % plg. su 17,1 %) ir priešlaikinio vaisiaus dangalų plyšimo (3,6 % plg. su 5,4 %) atvejų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Didžiausia vareniklino koncentracija plazmoje įprastai susidaro per 3–4 valandas po vaistinio preparato išgėrimo. Sveikų savanorių, gėrusių kartotines dozes, organizme pusiausvyros apykaita nusistovėjo per 4 dienas. Absorbuojamas beveik visas išgertas preparatas, jo sisteminis prieinamumas didelis. Maistas ir vartojimo laikas įtakos išgerto vareniklino biologiniam prieinamumui įtakos nedaro.

Pasiskirstymas

Vareniklinas pasiskirsto audiniuose įskaitant smegenų. Menamas pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyros apykaitai - vidutiniškai 415 litrų (%CV = 50). Maža dalis vareniklino prisijungia prie plazmos baltymų (< 20%), nepriklausomai nuo amžiaus ir inkstų funkcijos. Vareniklinas prasiskverbia pro graužikų placentą ir patenka į pieną.

Biotransformacija

Tik labai maža dalis vareniklino metabolizuojama pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu, 92% nepakitusio preparato išsiskiria su šlapimu, o metabolitų pavidalu – mažiau nei 10%. Šlapime būna nesvarbių metabolitų, įskaitant vareniklino N karbamoilgliukuronidą ir hidroksivarenikliną. Kraujotakoje būna 91% su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų. Kraujotakoje būna nesvarbių metabolitų, įskaitant vareniklino N karbamoilgliukuronidą ir N gliukozilvarenikliną.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad vareniklinas neslopina citochromo P450 izofermentų (IC₅₀ > 6400 ng/ml). Tirtas šių P450 izofermentų slopinimas: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4/5. Be to, tyrimai su žmogaus kepenų ląstelėmis *in vitro* rodo, kad vareniklinas nesužadina citochromo P450 1A2 ir 3A4 izofermentų. Todėl nesitikima, kad vareniklinas keistų medžiagų, kurių didelę dalį metabolizuoja citochromo P450 izofermentai, farmakokinetiką.

Eliminacija

Vareniklino pusinės eliminacijos laikas - maždaug 24 valandos. Vareniklinas eliminuojamas pro inkstus daugiausia glomerulų filtracijos, aktyvios sekrecija pro kanalėlius, organinių katijonų pernašos (OKT2) būdu (žr. 4.5 skyrių).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vienkartinių (0,1-3 mg) ar kartotinių (1-3 mg per parą) vareniklino dozių kinetika yra linijinė.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Specialių ir populiacijos farmakokinetikos tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingų vareniklino farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo amžiaus, rasės, lyties, rūkymo patirties ar kartu vartojamų vaistinių preparatų, nenustatyta.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kepenyse metabolizuojama tik maža vaistinio preparato dalis, taigi kepenų funkcijos sutrikimas vareniklino farmakokinetikos veikti neturėtų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Asmenų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme vareniklino farmakokinetika nepakito (kreatinino klirensas > 50 ml/min. ir ≤ 80 ml/min.). Ligonių, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir ≤ 50 ml/min.), organizme vareniklino ekspozicija padidėjo 1,5 karto, palyginti su asmenų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Ligonių, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), organizme vareniklino ekspozicija padidėjo 2,1 karto. Vareniklinas efektyviai pašalinamas dializės metu iš ligonių, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizmo (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Vareniklino farmakokinetika senyvų asmenų (65-75 metų), kurių inkstų funkcija normali, organizme buvo panaši į jaunų suaugusiųjų (žr. 4.2 skyrių). Apie senyvus ligonius, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.2 skyrių.

Vaikų ir paauglių populiacija

Buvo tirtos vienkartinės ir kartotinių vareniklino dozių farmakokinetinės savybės 12-17 metų vaikų ir paauglių (imtinai) organizme, kurios buvo maždaug proporcingos dozei, vartojant tiriamąsias paros dozes nuo 0,5 mg iki 2 mg ribose. Pusiausvyros apykaitos vareniklino sisteminė ekspozicija paauglių, kurių kūno masė buvo > 55 kg, organizme, įvertinta pagal $AUC_{(0-24)}$, buvo panaši į tokią pat dozę vartojančių suaugusiųjų populiacijos. Vartojant 0,5 mg dozę du kartus per parą, vidutinė pusiausvyros apykaitos vareniklino paros ekspozicija paauglių, kurių kūno masė buvo ≤ 55 kg, organizme buvo didesnė (maždaug 40 %), palyginti su nustatyta suaugusiųjų populiacijoje. Veiksmingumas ir saugumas jaunesnių kaip 18 metų vaikų ir paauglių populiacijoje neištirti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio poveikio ir toksinio poveikio vaisingumui bei vaisiaus raidai. Žiurkių patinams, 2 metus gavusiems vareniklino dozes, nustatytas su doze susijęs hibernomos (rudos spalvos riebalinis auglys) padažnėjimas. Sumažėjo žiurkių, vaikinimosi laikotarpiu gavusių vareniklino, jauniklių vislumas ir sustiprėjo atsakas klausos dirgiklius (žr. 4.6 skyrių). Toks poveikis pasireiškė tik tokiu atveju, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo daug didesnė už maksimalią žmogaus organizme, taigi klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad vareniklinas sužadina, nors silpniau nei nikotinas. Klinikinių tyrimų su žmonėmis duomenimis, piktnaudžiavimo vareniklinu tikimybė maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Kalcio-vandenilio fosfatas, bevandenis
Kroskarmeliozės natrio druska
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 400
Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukai: 2 metai.
Lizdinės plokštelės: 3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės: laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
DTPE buteliukas: šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Palaikomojo gydymo pakuotė

28 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

56 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

28 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

56 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

56 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų neatidaromu uždoriu ir aliuminio folijos / polietileno apsaugine plėvele.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. rugsėjo 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. birželio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės, kurių dydis 5 mm x 10 mm

Šviesiai mėlsvos, kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos tabletės su užrašu „Pfizer“ vienoje pusėje ir „CHX 1.0“ kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų priklausomybei nuo tabako gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra po 1 mg vareniklino du kartus per parą, iki kurios dozė palaipsniui padidinama per vieną savaitę kaip nurodyta toliau.

1-3 dienos:	po 0,5 mg vieną kartą per parą.
4-7 dienos:	po 0,5 mg du kartus per parą.
Nuo 8 dienos iki gydymo pabaigos:	po 1 mg du kartus per parą.

Pacientas turi pasirinkti datą, kada mes rūkyti. CHAMPIX paprastai reikia pradėti vartoti 1-2 savaitės prieš šią datą (žr. 5.1 skyrių). Pacientas turi vartoti CHAMPIX 12 savaitėms.

Pacientams, kurie sėkmingai metė rūkyti 12 savaitės pabaigoje, apgalvojus galima skirti papildomą 12 savaitėms gydymo CHAMPIX po 1 mg dozę du kartus per parą kursą abstinencijai palaikyti (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurie negali ar nenori mesti rūkyti iškart, reikėtų apsvarstyti galimybę taikyti palaipsnių rūkymo metimo būdą. Pirmąsias 12 gydymo savaitėms pacientai turėtų sumažinti rūkymų kiekį ir mesti rūkyti šio gydymo laikotarpio pabaigoje. Vėliau pacientai CHAMPIX turėtų vartoti dar 12 savaitėms, todėl visas gydymo kursas turėtų trukti 24 savaites (žr. 5.1 skyrių).

Motyvuotiems pacientams, kuriems nepavyko mesti rūkyti anksčiau gydantis CHAMPIX arba kurie vėl pradėjo rūkyti, gali pavykti vėl pradėjus vartoti CHAMPIX (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurie netoleruoja nepageidaujamų reakcijų, gali laikinai ar nuolat vartoti mažesnę po 0,5 mg CHAMPIX dozę du kartus per parą.

Nutraukus priklausomybės nuo rūkymo gydymą, rizika, kad pacientas vėl pradės rūkyti, iš pradžių padidėja. Pacientams, kuriems yra didelė atkryčio rizika, reikia numatyti, kaip palaipsniui sumažinti dozę (4.4 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Senyviems pacientams inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė didesnė, todėl skiriant vaistą reikia įvertinti senyvo paciento inkstų būklę.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Ligoniams, kuriems diagnozuotas lengvas (kreatinino klirensas > 50 ml/min. ir ≤ 80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir ≤ 50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina.

Ligoniams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kurie patiria netoleruojamų nepageidaujamų reakcijų, dozę galima sumažinti iki 1 mg vieną kartą per parą.

Ligoniams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), rekomenduojama CHAMPIX dozė – 1 mg vieną kartą per parą. Pirmas 3 dienas reikia vartoti po 0,5 mg dozę vieną kartą per parą, po to dozę padidinti ir vartoti po 1 mg vieną kartą per parą. Pacientų, sergančių galutine inkstų ligos stadija, gydymo CHAMPIX patirtis nepakankama, taigi tokių ligonių šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų ir paauglių populiacija

CHAMPIX saugumas ir veiksmingumas vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 5.2 skyriuje, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

CHAMPIX reikia vartoti per burną, reikia nuryti visą tabletę užsigeriant vandeniu. CHAMPIX galima išgerti valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis, kuris atsiranda, metus rūkyti

Metus rūkyti, vartojant ir nevartojant CHAMPIX, atsirandantys fiziologiniai pokyčiai, gali keisti kai kurių vaistinių preparatų farmakokinetiką ar farmakodinamiką, taigi gali prireikti keisti jų dozę (pvz.: teofilino, varfarino, insulino). Rūkymas sužadina CYP1A2 izofermentus, taigi metus rūkyti, gali padidėti CYP1A2 izofermentų substratų koncentracija kraujo plazmoje.

Neuropsichiniai simptomai

Elgesio ar mąstymo pokyčiai, nerimas, psichozė, nuotaikų kaita, agresyvus elgesys, depresija, mąstymas apie savižudybę ir savižudiškas elgesys bei bandymas žudyti pasireiškė po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams, mėginusiems mesti rūkyti, vartojant CHAMPIX.

Atliktas didelis atsitiktinių imčių dvigubai koduotas aktyvusis placebo kontroliuojamas tyrimas, siekiant palyginti sunkių neuropsichinių reiškinių riziką pacientams, kurie anksčiau turėjo psichikos sutrikimų ir pacientams, kurie jų neturėjo, jiems gydantis priklausomybę nuo rūkymo vareniklinu,

bupropionu, nikotino pakeičiamosios terapijos (NPT) pleistru arba placebo. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta poregistraciniu laikotarpiu, sudėtinis rezultatas.

Vareniklino vartojimas pacientams, kurie anksčiau turėjo psichikos sutrikimų ir kurie jų neturėjo, nebuvo susietas su padidėjusia sunkių neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių rizika, atžvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su placebo (žr. 5.1 skyriaus Farmakodinaminės savybės dalį *Tyrimas su asmenimis, turėjusiais ir neturėjusiais psichikos sutrikimų*).

Depresinė nuotaika, retais atvejais susijusi su mąstymu apie savižudybę bei bandymu žudyti, gali būti nikotino vartojimo nutraukimo simptomai.

Gydytojai turi atsižvelgti į sunkių neuropsichinių simptomų pasireiškimo galimybę pacientams, mėginantiems mesti rūkyti su gydymu ar be jo. Jei gydantis vareniklinu atsiranda sunkių neuropsichinių simptomų, pacientai turi nedelsdami nutraukti vareniklino vartojimą ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, kad vėl būtų įvertintas gydymas.

Anksčiau turėti psichikos sutrikimai

Rūkymo nutraukimas, vartojant ar nevartojant farmakologines priemones, buvo susijęs su esamų psichikos sutrikimų pasunkėjimu (pvz., depresija).

CHAMPIX rūkymo nutraukimo tyrimais gauta duomenų apie pacientus, turėjusius psichikos sutrikimų (žr. 5.1 skyrių).

Atliekant rūkymo metimo klinikinį tyrimą dažniau pranešta apie anksčiau psichikos sutrikimų turėjusiems pacientams pasireiškusių neuropsichinius nepageidaujamus reiškinius, palyginti su pacientais, kurie anksčiau psichikos sutrikimų neturėjo, nepriklausomai nuo gydymo būdo (žr. 5.1 skyrių).

Pacientus, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, reikia gydyti atsargiai ir tokius pacientus reikia tinkamai informuoti.

Prieuoliai

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kuriems anksčiau buvo arba nebuvo pasireiškę prieuoliai, gydantis CHAMPIX pasireiškusių prieuolių. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškę prieuoliai arba kita būklė, kuri gali mažinti prieuolių slenksį, CHAMPIX vartoti reikia atsargiai.

Gydymo nutraukimas

Iki 3% pacientų CHAMPIX vartojimo nutraukimas baigiant gydymą buvo susijęs su dirglumo padidėjimu, noru užsirūkyti, depresija ir (ar) nemiga. Skiriantis gydymą gydytojas apie tai turi informuoti pacientą ir aptarti ar numatyti dozės sumažinimo palaipsniui būtinybę.

Kardiovaskuliniai reiškiniai

CHAMPIX vartojantiems pacientams reikia nurodyti, kad jie pasakytų savo gydytojui apie naujus arba sunkėjančius kardiovaskulinius simptomus ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu atsirastų miokardo infarkto arba insulto požymių ir simptomų (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varenikliną, pasireiškusių padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant angioneurozinę edemą. Klinikiniai tokių reakcijų požymiai yra veido, burnos (liežuvio, lūpų ir dantenu), kaklo (ryklės ir gerklės) ir galūnių patinimas. Gauta retų pranešimų apie gyvybei pavojingą angioneurozinę edemą, dėl kurios sutrikus

kvėpavimui, prireikė skubios medicininės pagalbos. Pacientai, kuriems atsiranda tokių simptomų, turi nutraukti gydymą vareniklinu ir nedelsdami kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

Odos reakcijos

Be to, po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varenikliną, pasireiškusias retas, bet sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą bei daugiaformę eritema. Šios odos reakcijos gali būti pavojingos gyvybei, todėl pacientai turi nutraukti gydymą vos pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo ar odos reakcijos požymiams ir nedelsdami kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis vareniklino savybėmis ir iki šiol sukaupta klinicine patirtimi, kliniškai reikšmingos CHAMPIX sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nebuvo. CHAMPIX ir kartu vartojamų toliau išvardytų vaistinių preparatų dozės rekomenduojama nekeisti.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, farmakokinetinės vareniklino sąveikos su medžiagomis, visų pirma metabolizuojamomis veikiant citochromo P450 izofermentams, nesitikima.

Be to, vareniklino metabolizmas lemia mažiau nei 10% jo klirenso, taigi veikliosios medžiagos, kurios veikia citochromo P450 sistemą, vargu, ar gali keisti vareniklino farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių), taigi, keisti CHAMPIX dozės greičiausiai neprireiks.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad gydomoji vareniklino koncentracija baltymų pernašos žmogaus inkstuose neslopina. Taigi pro inkstus išsiskiriančių veikliųjų medžiagų (pvz., metformino, žr. toliau) farmakokinetikos vareniklinas greičiausiai neveikia.

Metforminas

Vareniklinas metformino farmakokinetikos neveikė. Metforminas vareniklino farmakokinetikos neveikė.

Cimetidinas

Dėl sulėtėjusio klirenso inkstuose 29% padidėjo kartu su cimetidinu vartojamo vareniklino sisteminė ekspozicija. Asmenims, kurių inkstų funkcija normali, arba ligoniams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dėl cimetidino vartojimo vareniklino dozės keisti nerekomenduojama. Ligoniams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, cimetidino vartoti kartu su vareniklinu negalima.

Digoksinas

Vareniklinas digoksino pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos neveikė.

Varfarinas

Vareniklinas varfarino farmakokinetikos neveikė. Vareniklinas protrombino laiko (INR) neveikė. Metus rūkyti, varfarino farmakokinetika gali pakisti (žr. 4.4 skyrių).

Alkoholis

Klinikinių tyrimų duomenų apie galimą vareniklino sąveiką su alkoholiu yra nedaug. Po pateikimo į rinką gauta pranešimų apie didesnę intoksikacinę alkoholio poveikį vareniklinu gydytiems pacientams. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinių ir vareniklino vartojimo nenustatytas.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma priklausomybė nuo tabako

Bupropionas

Vareniklinas bupropiono pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos neveikė.

Nikotino pakeičiamoji terapija (NPT)

Rūkoriams 12 dienų vartojusių varenikliną kartu su transderminiu NPT, statistiškai reikšmingai sumažėjo paskutinę tyrimo dieną išmatuotas vidutinis sistolinis kraujospūdis (vidurkis – 2,6 mmHg). Šiame tyrime vartojant minėtus vaistinius preparatus kartu dažniau, palyginti su vienu NPT, pasireiškė pykinimas, galvos skausmas, vėmimas, galvos svaigimas, dispepsija ir nuovargis.

Ar saugu ir veiksminga CHAMPIX vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma rūkymo priklausomybė, netirta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų nerodo vareniklino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui (žr. 5.1 skyrių).

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu vareniklino geriau nevartoti (žr. 5.1 skyrių).

Žindymas

Ar vareniklino prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad vareniklino prasiskverbia į patelių pieną. Sprendimą dėl žindymo arba jo nutraukimo, CHAMPIX vartojimo arba jo nutraukimo reikia priimti, įvertinus žindymo naudą kūdikiui ir gydymo CHAMPIX naudą motinai.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie vareniklino įtaką vaisingumui nėra.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys, pagrįsti įprastiniais vaisingumo tyrimais su žiurkių patelėmis ir patiniais, pavojaus žmogui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CHAMPIX gali šiek tiek arba vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. CHAMPIX gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir trumpalaikį sąmonės praradimą, taigi, gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientui patariama nevairuoti, nevaldyti mechanizmų arba neužsiimti kita pavojinga veikla, kol nežino, kaip vaistinis preparatas veikia minėtus jo gebėjimus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Rūkymo nutraukimas (gydant ir negydant) susijęs su įvairiais simptomais. Ligoniams, bandantiems mesti rūkyti, buvo tokių sutrikimų, pavyzdžiui: disforinė ar prislėgta nuotaika, nemiga, dirglumas, nusivylimas ar pyktis, nerimas, dėmesio sukauptumo sutrikimas, nerimastingumas, širdies ritmo sulėtėjimas, apetito padidėjimas ar svorio padidėjimas. Nei pagal tyrimų su CHAMPIX planą, nei analizuojant duomenis, nebuvo mėginama atskirti nepageidaujamas reakcijas, susijusias su gydymu vaistiniu preparatu, nuo reakcijų, greičiausiai susijusių su nikotino vartojimo nutraukimu. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos įvertinus priešregistracinių 2–3 fazės tyrimų duomenis,

atnaujintus jungtiniais duomenimis, gautais iš 18-kos placebo kontroliuojamų priešregistracinių ir poregistracinių tyrimų, kuriuose dalyvavo apie 5 000 vareniklinu gydytų pacientų.

Pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 1 mg dozę du kartus per parą po to, kai dozė buvo palaipsniui padidinta, dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys buvo pykinimas (28,6%). Daugeliu atvejų pykinimas pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, buvo lengvas ar vidutinio sunkumo ir, nutraukus gydymą, išnyko savaime.

Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nepageidaujamų reakcijos, kurių vartojant vaistinį preparatą pasireiškė dažniau nei vartojant placebo, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) atvejai). Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Nazofaringitas
Dažni	Bronchitas, sinusitas
Nedažni	Grybelinė infekcija, virusinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Reti	Sumažėjęs trombocitų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Svorio padidėjimas, apetito sumažėjimas, apetito padidėjimas
Nedažni	Hiperglikemija
Reti	Cukrinis diabetas, polidipsija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni	Sapnų sutrikimas, nemiga
Nedažni	Savižudiškos mintys, agresyvumas, panikos reakcija, mąstymo sutrikimas, nerimastingumas, nuotaikų kaita, depresija*, nerimas*, haliucinacijos*, lytinio potraukio sustiprėjimas, lytinio potraukio susilpnėjimas
Reti	Psichozė, somnambulizmas, neįprastas elgesys, disforija, psichinės veiklos sulėtėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, skonio pojūčio sutrikimas.
Nedažni	Traukuliai, drebulys, letargija, hipestezija
Reti	Cerebrovaskulinis priepuolis, hipertoniškumas, dizartrijs, koordinacijos sutrikimas, hipogeuzija, miego ir budrumo ciklo sutrikimas
Dažnis nežinomas	Trumpalaikis sąmonės praradimas.
Akių sutrikimai	
Nedažni	Konjunktyvitas, akies skausmas
Reti	Skotoma, skleros spalvos pokytis, vyzdžio išsiplėtimas, šviesos baimė, trumparegystė, ašarojimo sustiprėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Spengimas ausyse.
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Miokardo infarktas, krūtinės angina, tachikardija, perplakimai, širdies plakimo padažnėjimas
Reti	Prieširdžių virpėjimas, ST segmento nusileidimas elektrokardiogramoje, T bangos amplitudės sumažėjimas elektrokardiogramoje
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Kraujospūdžio padidėjimas, karščio pylimas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys, kosulys
Nedažni	Viršutinių kvėpavimo takų uždegimas, kvėpavimo takų paburkimas, disfonija, alerginis rinitas, gerklės dirginimas, nosies ančių paburkimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas, rinorėja
Reti	Gerklės skausmas, knarkimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas
Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo įtempimas, pilvo skausmas, dantų skausmas, dispepsija, vidurių pūtimas, burnos džiūvimas
Nedažni	Kraujingos išmatos, gastritas, tuštinimosi pokyčiai, raugėjimas, aftinis stomatitas, dantenų skausmas
Reti	Vėmimas krauju, išmatų pokyčiai, liežuvio apnašos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas, niežėjimas
Nedažni	Eritema, spuogai, per smarkus prakaitavimas, prakaitavimas naktį
Reti	Sunkios odos reakcijos, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą bei daugiaformę eritemą, angioneurozinę edemą
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas
Nedažni	Raumenų spazmai, skeleto, raumenų ir krūtinės skausmas
Reti	Šnarių sąstingis, kostochondritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Polakiurija, dažnas šlapinimasis naktį
Reti	Glikozurija, poliurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Menoragija
Reti	Išskyros iš makšties, lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Krūtinės skausmas, nuovargis
Nedažni	Krūtinės diskomfortas, panašus į gripą negalavimas, karščiavimas, astenija, negalavimas
Reti	Šalčio pojūtis, cistos
Tyrimai	
Dažni	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo duomenys
Reti	Nenormalūs spermos tyrimo duomenys, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis, kalcio koncentracijos kraujyje sumažėjimas
*Dažnis įvertintas grupės stebėjimo tyrimuose, po vaistinio preparato patekimo į rinką.	

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų prieš vaistinio preparato patekimą į rinką metu perdozavimo atvejų nepastebėta.

Perdozavimo atveju, prireikus reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones.

Vareniklinas buvo pašalinamas dializės metu ligoniams, kuriems diagnozuota galutinė inkstų ligos stadija (žr. 5.2 skyrių), visgi dializės taikymo perdozavimo atveju patirties nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, vaistai priklausomybės sutrikimams gydyti, preparatai priklausomybei nuo nikotino gydyti, ATC kodas – N07B A03.

Veikimo mechanizmas

Vareniklinas pasižymi dideliu afinitetu ir selektyvumu neuronų $\alpha 4\beta 2$ nikotino acetilcholino receptoriams ir yra dalinis agonistas – medžiaga, kuriai būdingas ir agonistinis veikimas, šiek tiek silpnėsnis nei nikotino, ir, kai kartu yra ir nikotino, antagonistinis veikimas.

Elektrofiziologinių tyrimų *in vitro* ir neurocheminių tyrimų *in vivo* duomenimis, vareniklinas prisijungia prie neuronų $\alpha 4\beta 2$ nikotino acetilcholino receptorių bei stimuliuoja receptorių, bet žymiai silpniau nei nikotinas. Nikotinas konkuruoja dėl tų pačių $\alpha 4\beta 2$ nAChR prisijungimo vietų, bet vareniklino afinitetas didesnis. Taigi vareniklinas gali veiksmingai slopinti nikotino gebėjimą pilnai sužadinti $\alpha 4\beta 2$ receptorių ir mezolimbinių dopamino sistemą, rūkymo sužadimą ir sukeltą nervinį mechanizmą. Vareniklinas labai selektyvus ir daug stipriau susijungia su $\alpha 4\beta 2$ receptorių potipiu ($K_i = 0,15$ nM), nei su kitais dažnai pasitaikančiais nikotino receptoriais ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ar su nenikotino receptoriais ir pernešėjais ($K_i > 1$ μ M), išskyrus 5-HT₃ receptorių ($K_i = 350$ nM).

Farmakodinaminis poveikis

CHAMPIX veiksmingumas metant rūkyti priklauso nuo vareniklino dalinio agonizmo $\alpha 4\beta 2$ nikotino receptoriams, nes prisijungus sukeliama poveikis, kurio pakanka potraukio ir nutraukimo simptomams palengvinti (agonistinis veikimas), ir kartu nikotino prisijungimo prie $\alpha 4\beta 2$ receptorių blokados, nes sumažėja pasitenkinimą sukeliantis ir sužadinamasis rūkymo poveikis (antagonistinis veikimas).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Medikamentinio gydymo metant rūkyti sėkmės tikimybė didesnė pacientams, kurie apsisprendę mesti rūkyti ir sulaukia papildomų patarimų bei palaikymo.

CHAMPIX veiksmingumas metant rūkyti tirtas 3 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ilgamečiai cigarečių rūkoriai (≥ 10 cigarečių per parą) metu. Du tūkstančiai šeši šimtai devyniolika (2619) pacientų vartojo po 1 mg CHAMPIX du kartus per parą (dozė buvo padidinama per pirmą gydymo savaitę), 669 pacientai vartojo po 150 mg bupropiono du kartus per parą (dozė irgi buvo padidinama) ir 684 pacientai vartojo placebo.

Palyginamieji klinikiniai tyrimai

Dviejų identiškų dvigubai aklu būdu atliktų klinikinių tyrimų metu buvo numatyta palyginti CHAMPIX (1 mg du kartus per parą), pailginto atpalaidavimo bupropiono (150 mg du kartus per parą) ir placebo veiksmingumą metant rūkyti. Šių 52 savaičių trukmės tyrimų metu pacientai buvo gydomi 12 savaičių, po to buvo 40 savaičių fazė be gydymo.

Pirminė dviejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo patvirtinta anglies monoksido (CO) tyrimu, kai nerūkoma 4 savaites (4W-CQR) laikotarpyje nuo 9 iki 12 savaitės. Pirminė vertinamoji baigtis rodo, kad CHAMPIX statistikai reikšmingai pranašesnis už bupropioną ir placebo.

Po 40 savaičių be gydymo fazės, svarbiausia antrinė abiejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo tebesitęsiančios abstinencijos dažnis (TA) 52 savaitę. TA buvo asmenų, kurie nerūkė (neuztraukė nei vieno cigaretės dūmo) nuo 9 iki 52 savaitės ir kuriems nustatytas > 10 ppm iškvėpimo CO rodmuo,

tarp visų asmenų. 1 ir 2 tyrimų 4W-CQR (9-12 savaitėmis) ir TA dažnis (9-52 savaitėmis) atsispindi toliau esančioje lentelėje.

	1 tyrimas (n = 1022)		2 tyrimas (n = 1023)	
	4W CQR	TA 9-52 sav.	4W CQR	TA 9-52 sav.
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropionas	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebas	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Šansų santykis CHAMPIX, palyginti su placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Šansų santykis CHAMPIX, palyginti su bupropionu	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Pacientai, kuriems pasireiškė potraukis, nutraukimo simptomai ar rūkymo poveikio sustiprėjimas
1 ir 2 tyrimų aktyvaus gydymo metu potraukis ir nutraukimo simptomai žymiai sumažėjo ligoniams, kurie buvo atsitiktiniu būdu atrinkti ir vartojo CHAMPIX, palyginti su vartojusiais placebo. Be to, CHAMPIX, palyginti su placebo, smarkiai sumažino rūkymo poveikio sustiprėjimą, dėl kurio gydymo metu rūkantis pacientas gali niekada nemesti rūkyti. Vareniklino įtaka potraukiui, nutraukimo simptomams ir rūkymo poveikio sustiprėjimui ilgalaikės stebėjimo be gydymo fazės metu vertinama nebuvo.

Abstinencijos palaikomojo gydymo tyrimas

Trečiu tyrimu įvertinta papildomo 12 savaičių gydymo CHAMPIX nauda abstinencijos palaikymui. Šiame tyrime pacientai (n = 1927) 12 savaičių atviru būdu vartojo po 1 mg CHAMPIX du kartus per parą. Pacientai, kurie metė rūkyti 12-tą savaitę, papildomas 12 savaičių atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba CHAMPIX (1 mg du kartus per parą), arba placebo (bendra tyrimo trukmė 52 savaitės).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo anglies monoksido (CO) nustatymas, tebesitęsiančios abstinencijos dažnis nuo 13 savaitės iki 24 savaitės dvigubai aklu būdu atliktos gydymo fazės metu. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo tebesitęsiančios abstinencijos (TA) dažnis nuo 13 savaitės iki 52 savaitės.

Šis tyrimas parodė, kad papildomas 12 savaičių palaikomasis gydymas 1 mg CHAMPIX du kartus per parą pranašesnis metant rūkyti už placebo. Pranašumas, palyginti su placebo, pagal TA išliko per visas 52 savaites. Svarbiausi duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant CHAMPIX gydymus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n=602	Placebas n=604	Skirtumas (PI 95%)	Šansų santykis (PI 95%)
TA* 13-24 sav.	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95%, 3,15%)
TA* 13 52 sav.	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07%, 1,70%)

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Remiantis ribota šiuo metu turima vaistinio preparato vartojimo klinicine patirtimi, CHAMPIX veiksmingumo juodaodžiams žmonėms nustatyti negalima.

Lanksti rūkymo metimo data nuo pirmos iki penktos savaitės

Buvo įvertintas vareniklino veiksmingumas ir saugumas rūkantiems asmenims, kurie galėjo lanksčiai nuspręsti, kada mesti rūkyti nuo pirmos iki penktos gydymo savaitės. Šio 24 savaičių tyrimo duomenimis, pacientai buvo gydyti 12 savaičių, o po to 12 savaičių stebėti fazės be gydymo metu. 4 savaičių (9-12 savaičių) TAD vareniklino ir placebo grupėje buvo atitinkamai 53,9 % ir 19,4 % (skirtumas = 34,5 %, 95 % PI: 27,0 %-42,0 %), 9-24 savaitę TA buvo 35,2 % (vareniklino grupėje), palygini su 12,7 % (placebo grupėje) (skirtumas = 22,5 %, 95 % PI: 15,8 %-29,1 %). Pacientams,

kurie nenori arba negali mesti rūkyti per 1-2 savaites, galima patarti pradėti gydymą ir savarankiškai pasirinkti rūkymo metimo datą per 5 savaitių laikotarpį.

Tyrimas su pakartotinai CHAMPIX gydomais pacientais

CHAMPIX nauda buvo nustatoma atliekant dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su 494 pacientais, kurie anksčiau bandė mesti rūkyti vartodami CHAMPIX ir kuriems arba nepavyko, arba jie vėl pradėjo rūkyti pasibaigus gydymo laikotarpiui. Pacientai, kuriems anksčiau gydantis pasireiškė susirūpinimą keliančių nepageidaujamų reakcijų, į tyrimą neįtraukti. Pacientai santykiu 1:1 buvo atsitiktinai atrinkti 12 gydymo savaitių du kartus per parą vartoti 1 mg CHAMPIX (N = 249) arba placebo (N = 245) ir pasibaigus gydymo laikotarpiui buvo stebimi dar iki 40 savaitių. Į šį tyrimą įtraukti pacientai anksčiau buvo vartoję CHAMPIX siekdami mesti rūkyti (mažiausia visa gydymo trukmė – dvi savaitės) mažiausiai prieš tris mėnesius iki pradėjo dalyvauti tyrime ir rūkė bent keturias savaites.

CHAMPIX gydytiems pacientams nustatytas pranašesnis CO tyrimu patvirtintos abstinencijos dažnis tiek 9–12 savaitėmis, tiek 9–52 savaitėmis, palyginti su placebo gydytais. Pagrindiniai rezultatai nurodyti lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant CHAMPIX gydomus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebas n = 245	Šansų santykis (PI 95 %), p vertė
TA* 9–12 sav.	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p < 0,0001
TA* 9–52 sav.	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p < 0,0001

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Palaipsninis rūkymo metimo būdas

CHAMPIX nauda buvo vertinama atliekant 52 savaitių dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su 1 510 tiriamųjų, kurie negalėjo ar nenorėjo mesti rūkyti per keturias savaites, tačiau norėjo mesti rūkyti per 12 savaitių, palaipsniui mažindami rūkymų kiekį. Tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti 24 savaites du kartus per parą vartoti po 1 mg CHAMPIX (N = 760) arba placebo (N = 750) ir pasibaigus gydymo laikotarpiui buvo stebimi dar iki 52 savaitės. Tiriamiesiems buvo nurodyta iki pirmųjų keturių gydymo savaitių pabaigos bent 50 proc. sumažinti surūkomų cigarečių skaičių, o vėliau, nuo ketvirtos iki aštuntos gydymo savaitės, jų skaičių sumažinti dar 50 proc., siekiant visiškos abstinencijos 12 savaitių laikotarpio pabaigoje. Po pirminio 12 savaitių rūkymo sumažinimo laikotarpio tiriamieji gydėsi dar 12 savaitių. Palyginti su placebo, CHAMPIX gydytų tiriamųjų grupėje tebesitęsiančios abstinencijos dažnis buvo žymiai didesnis. Pagrindiniai rezultatai nurodyti lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant Champix gydomus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebas n = 750	Šansų santykis (PI 95 %), p vertė
TA* 15-24 sav.	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53) p < 0,0001
TA* 21–52 sav.	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50) p < 0,0001

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Šio tyrimo metu nustatytos CHAMPIX saugumo savybės atitiko prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką atliktų tyrimų duomenis.

Asmenys, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos liga

CHAMPIX buvo įvertintas atlikus atsitiktinių imčių dvigubai aklaus placebo kontroliuojamusius tyrimus su tiriamaisiais, kuriems anksčiau kaip prieš 2 mėnesius buvo diagnozuota stabili kardiovaskulinė liga (kitokia nei arba esanti kartu su hipertenzija). Tiriamieji atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir 12 savaitių vartojo CHAMPIX 1 mg dozę du kartus per parą (n = 353) arba

placebą (n = 350), o vėliau buvo stebėti 40 savaičių po gydymo. Keturių savaičių TAD vareniklino ir placebo grupėje buvo atitinkamai 47,3 % ir 14,3 %, o TA 9-52 savaitėmis buvo 19,8 % (vareniklino grupėje), palyginti su 7,4 % (placebo grupėje).

Komitetas aklu būdu išnagrinėjo mirčių ir sunkius kardiovaskulinius reiškinius. Gydymo metu (arba per 30 dienų laikotarpį po gydymo) kurioje nors gydymo grupėje ≥ 1 % dažnumu pasireiškė išvardyti išnagrinėti reiškiniai: nemirtinas miokardo infarktas (atitinkamai 1,1 %, palyginti su 0,3 % vartojant CHAMPIX ir placebo) ir gydymas ligoninėje dėl krūtinės anginos (0,6 %, palyginti su 1,1 %). Buvo išnagrinėti reiškiniai per 52 savaičių stebėjimo be gydymo laikotarpį, įskaitant būtinybę atlikti vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrą (2,0 %, palyginti su 0,6 %), gydymą ligoninėje dėl krūtinės anginos (1,7 %, palyginti su 1,1 %) ir pirmą kartą diagnozuota periferinių kraujagyslių liga (PKL) arba priėmimas PKL procedūrai (1,4 %, palyginti su 0,6 %). Kai kuriems pacientams prirėkė atlikti vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrą taikant nemirtino miokardo infarkto ir anginos gydymą ligoninėje. Kardiovaskulinė mirtis ištiko 0,3 % pacientų CHAMPIX grupėje ir 0,6 % pacientų placebo grupėje per 52 savaičių gydymo kursą tyrimo metu.

Buvo atlikta 15 klinikinių tyrimų, kurių metu buvo gydyta ≥ 12 savaičių ir dalyvavo 7 002 pacientai (4 190 vartojo CHAMPIX, 2 812 – placebo), duomenų metaanalizė, siekiant sistemingai įvertinti CHAMPIX kardiovaskulinį saugumą. Metaanalizė apėmė anksčiau aprašyto tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys stabilia kardiovaskuline liga, duomenis.

Į pagrindinę kardiovaskulinio saugumo analizę buvo įtraukti jungtinės vertinamosios baigties didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKV), apibūdinamų kardiovaskuline mirtimi, nemirtinu MI ir nemirtinu insultu, atsiradimas ir laikas. Šiuos į vertinamąją baigtį įtrauktus reiškinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas komitetas. Apskritai gydant tyrimo metu pasireiškė nedaug DNKV, įtrauktų į metaanalizę (7 atvejų vartojant CHAMPIX [0,17 %]; 2 atvejai vartojant placebo [0,07 %]). Be to, nedidelis skaičius DNKV pasireiškė iki 30 parų po gydymo (13 atvejų vartojant CHAMPIX [0,31 %]; 6 atvejai vartojant placebo [0,21 %]).

Metaanalizė parodė, kad dėl CHAMPIX ekspozicijos DNKV santykinė rizika pacientams gydymo metu buvo 2,83 (95 % pasikliautinis intervalas nuo 0,76 iki 10,55, $p = 0,12$), o pacientams iki 30 parų po gydymo – 1,95 (95 % pasikliautinis intervalas nuo 0,79 iki 4,82, $p = 0,15$). Tai atitiko apskaičiuotąjį padidėjimą 6,5 DNKV reiškiniais ir 6,3 DNKV reiškiniais per 1 000 paciento metų, atsižvelgiant į ekspoziciją. DNKV santykinė rizika buvo didesnė pacientams, kurie rūkė ir turėjo papildomų kardiovaskulinės rizikos veiksnių, palyginti su tais pacientais, kurie rūkė, bet neturėjo kitų kardiovaskulinės rizikos veiksnių. Remiantis metaanalizės duomenimis, mirtingumas dėl visų priežasčių (6 atvejai vartojant CHAMPIX [0,14 %]; 7 atvejai vartojant placebo [0,25 %]) ir kardiovaskulinis mirtingumas (2 atvejai vartojant CHAMPIX [0,05 %]; 2 atvejai vartojant placebo [0,07 %]) CHAMPIX grupėse, palyginti su placebo grupėmis, buvo panašūs.

Kardiovaskulinio saugumo įvertinimo tyrimas asmenims, kuriems anksčiau buvo pasireiškę psichikos sutrikimų arba jų nebuvo

Kardiovaskulinis (KV) CHAMPIX saugumas įvertintas tyrime su asmenimis, kuriems anksčiau buvo pasireiškę psichikos sutrikimų arba jų nebuvo (pirminis tyrimas; žr. *Neuropsychinis saugumas* 5.1 skyriuje), ir jo tęstiniame tyrime neįvertinant vaistinių preparatų (kardiovaskulinio saugumo įvertinimo tyrime), į kurį buvo įtraukti 4595 iš 6293 tiriamųjų, baigusiu pirminį tyrimą (N = 8058); tiriamieji stebėti iki 52 savaitės pabaigos. 1749 (21,7 %) iš visų pirminiame tyrime gydytų pacientų turėjo vidutinę KV riziką, o 644 (8,0 %) – didelę KV riziką, nustatytą pagal Framinghemo (*Framingham*) skalę.

Pagrindinė KV vertinamoji baigtis buvo trukmė iki didžiojo nepageidaujamo kardiovaskulinio (DNKV) reiškinio, apibūdinamo kardiovaskuline mirtimi, nemirtinu miokardo infarktu arba nemirtinu insultu gydymo metu. Mirtis ir kardiovaskulinius reiškinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas komitetas.

Lentelėje toliau parodytas DNKV reiškinų dažnis ir santykinė rizika, palyginti su placebo visose gydymo grupėse gydymo metu, bei jungtinė vertė gydymo metu plius 30 parų ir iki tyrimo pabaigos.

	CHAMPIX N = 2016	Bupropionas N = 2006	NPT N = 2022	Placebas N = 2014
Gydymo metu				
DNKV reiškiniai, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Gydymo metu plus 30 parų				
DNKV reiškiniai, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Iki tyrimo pabaigos				
DNKV reiškiniai, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

CHAMPIX, bupropiono ir NPT vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia KV nepageidaujamų reiškinių (NR) rizika rūkantiesiems, gydytiems iki 12 savaičių ir stebėtiems iki 1 metų, palyginti su placebo, nors dėl santykinai mažo bendrojo reiškinių skaičiaus sąsajos visiškai atmesti negalima.

Asmenys, sergantys lengva ar vidutinio sunkumo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL)

Dvigubai aklu būdu atlikti atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai parodė, kad CHAMPIX (1 mg du kartus per parą) veiksminga ir saugu vartoti metantiems rūkyti asmenims, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo LOPL. Šių 52 savaites trukusių tyrimų metu pacientai buvo gydyti 12 savaičių ir po to 40 savaičių stebėti stebėjimo fazės be gydymo metu. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo anglies monoksido (CO) nustatymas, 4 savaites tebesitęsiančios abstinencijos dažnis (4 S TAD) nuo 9 savaitės iki 12 savaitės, o svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo tebesitęsianti abstinencija (TA) nuo 9 savaitės iki 52 savaitės. Vareniklino saugumo savybės buvo panašios į nustatytas kitų tyrimų su bendrąja populiacija metu.

4 S TAD (nuo 9 savaitės iki 12 savaitės) ir TA dažnis (nuo 9 savaitės iki 52 savaitės) parodyti toliau esančioje lentelėje.

	4 S TAD	TA 9-52 sav.
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebas (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Šansų santykis (CHAMPIX, palyginti su placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tyrimas su tiriamaisiais, anksčiau sirgusiais didžiosios depresijos sutrikimu

Vareniklino efektyvumas buvo patvirtintas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 525 tiriamieji, sirgusieji didžiąja depresija per pastaruosius 2 metus arba šiuo metu besigydantys. Nutraukimo dažnis šioje populiacijoje buvo panašus su tuo apie kuriuos buvo pranešta bendroje populiacijoje. Besitęsiantis abstinencijos dažnis tarp 9-12 savaitės buvo 35,9% tiriamiesiems vartojusiems varenikliną ir 15,6% placebo grupėje (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21) ir tarp 9-52 savaitės buvo 20,3% ir 10,4% atitinkamai (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98). Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai ($\geq 10\%$) tiriamiesiems, vartojusiems varenikliną, buvo pykinimas (27,0 %,

palyginus su 10,4 % vartojusių placebo), galvos skausmas (16,8 % palyginus su 11,2 %), nenormalūs sapnai (11,3 % palyginus su 8,2 %), nemiga (10,9 %, palyginus su 4,8 %) ir dirglumas (10,9 % palyginus su 8,2 %). Psichiatrijos skalės neparodė jokių skirtumų tarp vareniklino ir placebo grupių ir jokio bendro depresijos ar psichikos simptomų pablogėjimo tyrimo metu abiejose gydymo grupėse.

Tyrimas su tiriamaisiais, kuriems diagnozuota stabili šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas
Vareniklino saugumas ir toleravimas buvo įvertinti dvigubai aklame tyrime, kuriame dalyvavo 128 rūkaliai, kuriems diagnozuota stabili šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas, vartojantys vaistinių preparatų psichozei gydyti; pacientai, kurie buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir 12 savaičių vartojo varenikliną (po 1 mg du kartus per parą) arba placebo, o vėliau 12 savaičių buvo stebėti nevartojantys vaistinio preparato.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai tiriamiesiems, vartojantiems varenikliną, buvo pykinimas (23,8 %, palyginti su 14,0 % vartojant placebo), galvos skausmas (10,7 %, palyginti su 18,6 % vartojant placebo) ir vėmimas (10,7 %, palyginti su 9,3 % vartojant placebo). Įvertinus neuropsichinius nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo pranešta, nemiga buvo vienintelis reiškinys, bet kurioje gydymo grupėje pasireiškęs ≥ 5 % tiriamųjų ir didesniu dažnumu vareniklino nei placebo grupėje (9,5 %, palyginti su 4,7 %).

Apskritai, įvertinus pagal psichiatrijos skales, nei vienoje gydymo grupėje nebuvo šizofrenijos pablogėjimo ir nebuvo ekstrapiramidinių simptomų pokyčių.

Vareniklino grupėje, palyginti su placebo grupe, didesnė dalis tiriamųjų pranešė apie savižudiškas mintis arba elgesį prieš pradėdant tyrimą (gyvenimo anamnezėje) ir baigus aktyvaus gydymo laikotarpį (po 33-85 parų gydymo paskutiniosios preparato dozės pavartojimo). Su savižudybe siejamo elgesio dažnis aktyvaus gydymo laikotarpio metu vareniklinu gydytų ir placebo vartojusių tiriamųjų grupėse buvo panašus (atitinkamai 11 %, palyginti su 9,3 %). Tiriamųjų, kuriems pasireiškė su savižudybe siejami reiškiniai, procentinė dalis aktyvaus gydymo laikotarpio metu, palyginti su laikotarpiu po gydymo, vareniklino grupėje nepakito. Placebo grupėje ši procentinė dalis buvo mažesnė laikotarpiu po gydymo. Nors įvykdytų savižudybių nebuvo, nustatytas vienas bandymas žudyti vareniklino vartojusiam pacientui, kurio gyvenimo anamnezėje buvo keletas tokių bandymų. Ribotų šio vienintelio rūkymo nutraukimo tyrimo duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti galutines išvadas apie vaistinio preparato saugumą pacientams, kuriems yra diagnozuota šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas.

Neuropsichinio saugumo tyrimas su asmenimis, turėjusiais ir neturėjusiais psichikos sutrikimų
Vareniklinas įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotu aktyviuoju, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo pacientai, turėję psichikos sutrikimų (psichiatrijos pacientų grupė, N=4074), ir pacientai, neturėję psichikos sutrikimų (ne psichiatrijos pacientų grupė, N=3984). 18–75 metų amžiaus 10 ir daugiau cigarečių per parą surūkiantys tiriamieji atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1:1:1 suskirstyti į vareniklino 1 mg 2x per parą, bupropiono SR 150 mg 2x per parą, nikotino pakeičiamosios terapijos (NPT) pleistro 21 mg per parą mažinant dozę arba placebo grupę. Gydymo laikotarpis truko 12 savaičių, po gydymo pacientai stebėti dar 12 savaičių.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo neuropsichinių (NPs) nepageidaujamų reiškinų sudėtiniai rezultatai. Vertinti šie NPs nepageidaujami reiškiniai: sunkūs nerimo, depresijos, neįprastos savijautos arba priešiško atvejai ir (arba) vidutinio sunkumo arba sunkūs ažitacijos, agresijos, deliuzijų, haliucinacijų, žmogžudystės įsivaizdavimo, manijos, panikos, paranojos, psichozės, savižudybės įsivaizdavimo, savižudiško elgesio atvejai arba nusižudymas.

Toliau lentelėje pateikiami sudėtinės pirminės NPs nepageidaujamų reiškinų vertinamosios baigties **ne psichiatrijos pacientų grupėje** rezultatai pagal gydymo grupę ir rizikos skirtumai (RS) (95 % PI), palyginti su placebo.

Be to, lentelėje pateikiama pogrupio sudėtinė didelio intensyvumo NPs nepageidaujamų reiškinų (NR) vertinamoji baigtis:

	Ne psichiatrijos pacientų grupė N = 3984			
	Vareniklinas	Bupropionas	NPT	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	990	989	1006	999
Sudėtinė pirminė NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RS (95 % PI), plg. su placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NR – nepageidaujamas reiškinys; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Sudėtinės vertinamosios baigties reiškinų dažnis visose gydymo grupėse buvo mažas ir panašus į dažnį bet kurioje aktyviojo gydymo grupėje arba už jį mažesnis, palyginti su placebo. Vareniklino, bupropiono ir NPT skyrimas ne psichiatrijos grupės pacientams nebuvo susietas su reikšmingai padidėjusia NPs nepageidaujama reiškinų rizika, atsižvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su placebo (95 % PI vertės buvo žemesnės už nulį arba lygios nuliui).

Asmenų, kuriems pasireiškė su savižudiškais mintimis ir (arba) savižudišku elgesiu susijusių reiškinų, įvertintų pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), kiekis procentais vareniklino ir placebo grupėse gydymo laikotarpiu bei stebėjimo laikotarpiu buvo panašus. Tai parodyta lentelėje toliau.

	Ne psichiatrijos pacientų grupė N = 3984			
	Vareniklinas N = 990 n (%)	Bupropionas N = 989 n (%)	NPT N = 1006 n (%)	Placebas N = 999 n (%)
Gydymo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	988	983	996	995
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Savižudiškas elgesys	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Savižudiškos mintys	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Stebėjimo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	807	816	800	805
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Savižudiškas elgesys	0	1 (0,1)	0	0
Savižudiškos mintys	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Vienas savižudybės atvejis gydymo laikotarpiu užfiksuotas asmeniui, gydytam placebo ne psichiatrijos pacientų grupėje.

Toliau lentelėje pateikiami sudėtinės pirminės NPs nepageidaujamų reiškinių vertinamosios baigties **psichiatrijos pacientų grupėje** rezultatai pagal gydymo grupę ir RS (95 % PI), palyginti su placebo. Pateikiami ir atskiri vertinamosios baigties komponentai.

Be to, lentelėje pateikiama pogrupio sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis:

	Psichiatrijos pacientų grupė			
	N = 4074			
	Vareniklinas	Bupropionas	NPT	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	1026	1017	1016	1015
Sudėtinė pirminė NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RS (95 % PI), plg. su placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Pirminės NPs NR vertinamosios baigties komponentai, n (%):				
nerimas ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
depresija ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
neįprasta savijauta ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
priešiškusmas ^a	0	0	0	0
ažitacija ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
agresija ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
deliuzijos ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
haliucinacijos ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
mintys apie žmogžudystes ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
manija ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
panika ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
paranoja ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
psichoze ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
savižudiškas elgesys ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
savižudybės įsivaizdavimas ^b	0	0	0	1 (0,1)
nusižudymas ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
	0	0	0	0
Sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NR – nepageidaujamas reiškinys; ^alaipsnis = didelio intensyvumo NR; ^blaipsnis = vidutinio ir didelio intensyvumo NR; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Remiantis pranešimais, psichiatrijos pacientų grupės tiriamiesiems visose gydymo grupėse pasireiškė daugiau reiškinių nei ne psichiatrijos pacientų grupės tiriamiesiems. Psichiatrijos pacientų grupėje sudėtinės vertinamosios baigties reiškinių dažnis buvo didesnis kiekvienoje aktyviojo gydymo grupėje, palyginti su placebo. Vis dėlto vareniklino, bupropiono ir NPT skyrimas psichiatrijos grupės pacientams nebuvo susietas su reikšmingai padidėjusia NPs nepageidaujamų reiškinių rizika, atsižvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamą baigtį, palyginti su placebo (95 % PI vertės buvo lygios nuliui).

Psichiatrijos pacientų grupėje asmenų, kuriems pasireiškė su savižudiškais mintimis ir (arba) savižudišku elgesiu susijusių reiškinių, įvertintų pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), kiekis procentais

vareniklino ir placebo grupėse gydymo laikotarpiu ir stebėjimo laikotarpiu buvo panašus. Tai parodyta lentelėje toliau:

	Psichiatrijos pacientų grupė N = 4074			
	Vareniklinas N = 1026 n (%)	Bupropionas N = 1017 n (%)	NPT N = 1016 n (%)	Placebas N = 1015 n (%)
Gydymo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	1017	1012	1006	1006
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Savižudiškas elgesys	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Savižudiškos mintys	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Stebėjimo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	833	836	824	791
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Savižudiškas elgesys	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Savižudiškos mintys	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Apie savižudybės atvejus psichiatrijos pacientų grupėje pranešimų negauta.

Vareniklinu gydytiems asmenims dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai šiame tyrime buvo panašūs į pastebėtus per tyrimus ikiregistraciniu laikotarpiu.

Abiejose grupėse vareniklinu gydytiems pacientams nustatytas statistinis pranašumas vertinant CO tyrimu patvirtintą abstinenciją per 9–12 savaičių laikotarpį ir 9–24 savaičių laikotarpį, palyginti su asmenimis, gydytais bupropionu, nikotino pleistru ir placebo (žr. lentelę toliau).

Pagrindinių veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama šioje lentelėje:

	Ne psichiatrijos pacientų grupė	Psichiatrijos pacientų grupė
TA 9–12 n/N (%)		
Vareniklinas	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropionas	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NPT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebas	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Gydymo metodų palyginimas: Šansų santykis (95 % PI), p vertė		
Vareniklinas, plg. su placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropionas, plg. su placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NPT, plg. su placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniklinas, plg. su bupropionu	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniklinas, plg. su NPT	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
TA 9–24 n/N (%)		
Vareniklinas	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropionas	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NPT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebas	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Gydymo metodų palyginimas: Šansų santykis (95 % PI), p vertė		
Vareniklinas, plg. su placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropionas, plg. su placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NPT, plg. su placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Vareniklinas, plg. su bupropionu	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniklinas, plg. su NPT	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

TA = tebesitęsiančios abstinencijos dažnis; PI = pasikliautinis intervalas; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Neuropsichinio saugumo metaanalizės ir stebėjimo tyrimai

Klinikinių tyrimų duomenų analizės nepatvirtino sunkių neuropsichinių reiškinių rizikos padidėjimo vartojant varenikliną, palyginti su placebo. Be to, nepriklausomi stebėjimo tyrimai nepatvirtino padidėjusios sunkių neuropsichinių reiškinių rizikos vareniklinu gydytiems pacientams, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriama nikotino pakaitinė terapija (NPT) arba bupropionas.

Gydymo nutraukimas

Gydymo vareniklinu nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 11,4 %; palyginti su 9,7 % placebo grupėje. Šioje grupėje gydymą dėl dažniausių nepageidaujamų reakcijų varenikliną vartojusiems pacientams nutraukti reikėjo: dėl pykinimo (2,7 %, palyginti su 0,6 % placebo grupėje), dėl galvos skausmo (0,6 %, palyginti su 1,0 % placebo grupėje), dėl nemigos (1,3 %, palyginti su 1,2 % placebo grupėje) ir dėl neįprastų sapnų (0,2 %, palyginti su 0,2 % placebo grupėje).

Klinikinių tyrimų analizė

Atlikta 5 atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1907 pacientai (1130 vartojusių varenikliną, 777 – placebo), metaanalizė siekiant įvertinti mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). Į metaanalizę įtrauktas vienas tyrimas (N = 127), kuriame dalyvavo šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu sirgę pacientai, ir kitas tyrimas (N = 525), kuriame dalyvavo depresija sirgę pacientai. Kaip pavaizduota toliau esančioje lentelėje, rezultatai neparodė minčių apie savižudybę ir (arba) savižudiško elgesio dažnio padidėjimo tarp pacientų, kurie

buvo gydomi vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo. Iš 55 pacientų, kuriems pasireiškė mintys apie savižudybę arba savižudiškas elgesys, 48 (24 vartoję varenikliną, 24 – placebo) dalyvavo dviejuose tyrimuose, į kuriuos buvo įtraukiami anksčiau šizofrenija / šizoafektiniu sutrikimu arba depresija sirgę pacientai. Keletas pacientų šiuos reiškinius išsakė kituose trijuose tyrimuose (4 varenikliną, 3 – placebo grupėje).

Pacientų skaičius ir minčių apie savižudybę ir (arba) suicidinio elgesio rizikos santykis pagal C-SSRS, remiantis 5 klinikinių tyrimų, kurių metu vareniklinas lygintas su placebo, metaanalize

	Vareniklinas (N = 1130)	Placebas (N = 777)
Pacientai, kuriems pasireiškė mintys apie savižudybę ir (arba) suicidinis elgesys* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Paciento rūkymo metai	325	217
Rizikos santykis # (RS; 95 % PI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Iš jų apie suicidinį elgesį pranešė po vieną tiriamąjį kiekvienoje gydymo grupėje

** Pacientai, kuriems reiškiniai pasireiškė iki 30 dienų po gydymo; % tyrimo metu nevertintas

RS atvejų dažnis per 100 paciento metų

Siekiant įvertinti vareniklino neuropsichinį saugumą, atlikta 18 dvigubai aklų, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizė. Į šį skaičių įtraukti 5 pirmiau aprašyti tyrimai, kuriuose naudota C-SSRS, tyrimuose dalyvavo 8521 pacientas (5072 vareniklino grupėje, 3449 – placebo), kai kuriems iš jų pasireiškė psichikos sutrikimų. Rezultatai parodė panašų bendrą neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių dažnį, išskyrus miego sutrikimus, pacientams, gydytiems vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo, rizikos santykis (RS) – 1,01 (95 % PI: 0,89–1,15). Apibendrinti šių 18 tyrimų duomenys parodė panašų atskirų psichinių reiškinių dažnį tarp pacientų, gydytų vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems skirtas placebo. Toliau esančioje lentelėje nurodytos dažniausiai ($\geq 1\%$) registruotų nepageidaujamų reiškinių kategorijos, susijusios su psichiatrinio saugumu, išskyrus miego sutrikimus.

Psichiniai nepageidaujami reiškiniai, pasireiškiantys $\geq 1\%$ pacientų, remiantis apibendrintais 18 klinikinių tyrimų duomenimis

	Vareniklinas (N = 5072)	Placebas (N = 3449)
Nerimo sutrikimai ir simptomai	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresinės nuotaikos sutrikimai	179 (3,5)	108 (3,1)
Nuotaikos sutrikimai NKN*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NKN = niekur kitur neklasifikuojami

Skaičius (procentais) atitinka pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičių

Stebėjimo tyrimai

Atliekant pakoreguotą keturių stebėjimo tyrimų, kurių kiekviename dalyvavo nuo 10 000 iki 30 000 varenikliną vartojusių pacientų, analizę palyginta sunkių neuropsichikos reiškinių, įskaitant hospitalizacijas dėl neuropsichinių reiškinių ir mirtinus arba nemirtinus savęs žalojimo atvejus, rizika tarp pacientų, gydytų vareniklinu, palyginti su pacientais, gydytais NPT arba bupropionu. Visi tyrimai buvo retrospektiniai kohortiniai tyrimai, juose dalyvavo anksčiau psichikos ligomis sirgę arba nesirgę pacientai. Visuose tyrimuose naudoti statistiniai metodai siekiant kontroliuoti iškraipiančius veiksnius, įskaitant preferencinį vareniklino paskyrimą lengvesniems pacientams, nors liekamųjų iškraipiančių veiksmų galimybė išlieka.

Dviejuose iš keturių tyrimų nenustatytas skirtumas tarp hospitalizacijos dėl neuropsichikos reiškinių rizikos tarp vareniklino vartotojų ir nikotino pleistrų vartotojų (santykinė rizika [SR] 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas [PI]: 0,56–2,34 (pirmajame tyrimo) ir 0,76; 95 % PI: 0,40–1,46 (antrajame tyrimo)). Galimybė nustatyti skirtumus šiuose dviejuose tyrimuose ribota. Trečiajame tyrimo vertinant psichinių nepageidaujamų reiškinių, diagnozuotų vizito skubios pagalbos skyriuje arba ambulatorinių vizitų metu, riziką tarp varenikliną vartotojų ir bupropioną vartotojų pacientų, skirtumas nenustatytas

(SR 0,85; 95 % PI: 0,55–1,30). Remiantis pranešimais po pateikimo į rinką, bupropionas gali būti susijęs su neuropsichiniais nepageidaujamais reiškiniais.

Ketvirtajame tyrime nenustatyta didesnės mirtino ar nemirtino save žalojančio elgesio rizikos požymių (SR 0,88; 95 % PI: 0,52–1,49) pacientams, kuriems skirtas vareniklinas, palyginti su pacientais, kuriems skirta NPT. Nustatytų savižudybių dažnis per tris mėnesius nuo bet kurio medikamentinio gydymo pradžios buvo retas (du atvejai tarp 31 260 vareniklino vartotojų ir šeši atvejai tarp 81 545 NPT vartotojų).

Nėštumo kohortų tyrimas

Kohortų tyrime pagal populiaciją kūdikiai, paveikti CHAMPIX *in utero* (N = 335), palyginti su kūdikiais, kurių motinos rūkė nėštumo metu (N = 78 412), ir kūdikiais, gimusiais nerūkančioms motinoms (N = 806 438). Šiame tyrime palyginus su kūdikiais, gimusiais rūkusioms nėštumo metu motinoms, kūdikiams, paveiktiems CHAMPIX *in utero*, nustatyta mažiau įgimtų sklaidos trūkumų (3,6 % plg. su 4,3 %), negyvagimių (0,3 % plg. su 0,5 %), priešlaikinio gimimo (7,5 % plg. su 7,9 %), per mažo pagal gestacinį amžių vaisiaus (12,5 % plg. su 17,1 %) ir priešlaikinio vaisiaus dangalų plyšimo (3,6 % plg. su 5,4 %) atvejų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Didžiausia vareniklino koncentracija plazmoje įprastai susidaro per 3–4 valandas po vaistinio preparato išgėrimo. Sveikų savanorių, gėrusių kartotines dozes, organizme pusiausvyros apykaita nusistovėjo per 4 dienas. Absorbuojamas beveik visas išgertas preparatas, jo sisteminis prieinamumas didelis. Maistas ir vartojimo laikas įtakos išgerto vareniklino biologiniam prieinamumui įtakos nedaro.

Pasiskirstymas

Vareniklinas pasiskirsto audiniuose įskaitant smegenų. Menamas pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyros apykaitai - vidutiniškai 415 litrų (%CV = 50). Maža dalis vareniklino prisijungia prie plazmos baltymų (< 20%), nepriklausomai nuo amžiaus ir inkstų funkcijos. Vareniklinas prasiskverbia pro graužikų placentą ir patenka į pieną.

Biotransformacija

Tik labai maža dalis vareniklino metabolizuojama pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu, 92% nepakitusio preparato išsiskiria su šlapimu, o metabolitų pavidalu – mažiau nei 10%. Šlapime būna nesvarbių metabolitų, įskaitant vareniklino N karbamoilgliukuronidą ir hidroksivarenikliną. Kraujotakoje būna 91% su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų. Kraujotakoje būna nesvarbių metabolitų, įskaitant vareniklino N karbamoilgliukuronidą ir N gliukozilvarenikliną.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad vareniklinas neslopina citochromo P450 izofermentų (IC₅₀ > 6400 ng/ml). Tirtas šių P450 izofermentų slopinimas: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4/5. Be to, tyrimai su žmogaus kepenų ląstelėmis *in vitro* rodo, kad vareniklinas nesužadina citochromo P450 1A2 ir 3A4 izofermentų. Todėl nesitikima, kad vareniklinas keistų medžiagų, kurių didelę dalį metabolizuoja citochromo P450 izofermentai, farmakokinetiką.

Eliminacija

Vareniklino pusinės eliminacijos laikas - maždaug 24 valandos. Vareniklinas eliminuojamas pro inkstus daugiausia glomerulų filtracijos, aktyvios sekrecija pro kanalėlius, organinių katijonų pernašos (OKT2) būdu (žr. 4.5 skyrių).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vienkartinė (0,1-3 mg) ar kartotinė (1-3 mg per parą) vareniklino dozių kinetika yra linijinė.

Farmakokinetika specialiųjų grupių pacientų organizme

Specialiųjų ir populiacijos farmakokinetikos tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingų vareniklino farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo amžiaus, rasės, lyties, rūkymo patirties ar kartu vartojamų vaistinių preparatų, nenustatyta.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kepenyse metabolizuojama tik maža vaistinio preparato dalis, taigi kepenų funkcijos sutrikimas vareniklino farmakokinetikos veikti neturėtų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Asmenų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme vareniklino farmakokinetika nepakito (kreatinino klirensas > 50 ml/min. ir ≤ 80 ml/min.). Ligoniu, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir ≤ 50 ml/min.), organizme vareniklino ekspozicija padidėjo 1,5 karto, palyginti su asmenų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Ligoniu, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), organizme vareniklino ekspozicija padidėjo 2,1 karto. Vareniklinas efektyviai pašalinamas dializės metu iš ligonių, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizmo (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Vareniklino farmakokinetika senyvų asmenų (65-75 metų), kurių inkstų funkcija normali, organizme buvo panaši į jaunų suaugusiųjų (žr. 4.2 skyrių). Apie senyvus ligonius, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.2 skyrių.

Vaikų ir paauglių populiacija

Buvo tirtos vienkartinės ir kartotinės vareniklino dozių farmakokinetinės savybės 12-17 metų vaikų ir paauglių (imtinai) organizme, kurios buvo maždaug proporcingos dozei, vartojant tiriamąsias paros dozes nuo 0,5 mg iki 2 mg ribose. Pusiausvyros apykaitos vareniklino sisteminė ekspozicija paauglių, kurių kūno masė buvo > 55 kg, organizme, įvertinta pagal $AUC_{(0-24)}$, buvo panaši į tokią pat dozę vartojančių suaugusiųjų populiacijos. Vartojant 0,5 mg dozę du kartus per parą, vidutinė pusiausvyros apykaitos vareniklino paros ekspozicija paauglių, kurių kūno masė buvo ≤ 55 kg, organizme buvo didesnė (maždaug 40 %), palyginti su nustatyta suaugusiųjų populiacijoje. Veiksmingumas ir saugumas jaunesnių kaip 18 metų vaikų ir paauglių populiacijoje neištirti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio poveikio ir toksinio poveikio vaisingumui bei vaisiaus raidai. Žiurkių patinams, 2 metus gavusiems vareniklino dozes, nustatytas su doze susijęs hibernomos (rudos spalvos riebalinis auglys) padidėjimas. Sumažėjo žiurkių, vaikinimosi laikotarpiu gavusių vareniklino, jauniklių vislumas ir sustiprėjo atsakas klausos dirgiklius (žr. 4.6 skyrių). Toks poveikis pasireiškė tik tokiu atveju, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo daug didesnė už maksimalią žmogaus organizme, taigi klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad vareniklinas sužadina, nors silpniau nei nikotinas. Klinikinių tyrimų su žmonėmis duomenimis, piktnaudžiavimo vareniklinu tikimybė maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Kalcio-vandenilio fosfatas, bevandenis
Kroskarmeliozės natrio druska
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 400
Indigokarmino aliuminio kraplakas (E 132)
Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukai: 2 metai.
Lizdinės plokštelės: 3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės: laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
DTPE buteliukas: šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Palaikomojo gydymo pakuotė

28 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

28 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

112 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

140 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

28 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

28 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

112 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

140 x 1 mg plėvele dengtų tablečių PVC folijos lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija, kartono dėžutėje.

56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų neatidaruomu uždoriu ir aliuminio folijos/polietileno apsaugine plėvele.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. rugsėjo 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. birželio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

CHAMPIX 1 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje 0,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

Vienoje 1 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

0,5 mg plėvele dengtos tabletės, kurių dydis 4 mm x 8 mm: baltos, kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos tabletės su užrašu „Pfizer“ vienoje pusėje ir „CHX 0.5“ kitoje.

1 mg plėvele dengtos tabletės, kurių dydis 5 mm x 10 mm: šviesiai mėlynos, kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos tabletės su užrašu „Pfizer“ vienoje pusėje ir „CHX 1.0“ kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų priklausomybei nuo tabako gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra po 1 mg vareniklino du kartus per parą, iki kurios dozė palaipsniui padidinama per vieną savaitę kaip nurodyta toliau.

1-3 dienos:	po 0,5 mg vieną kartą per parą.
4-7 dienos:	po 0,5 mg du kartus per parą.
Nuo 8 dienos iki gydymo pabaigos:	po 1 mg du kartus per parą.

Pacientas turi pasirinkti datą, kada mes rūkyti. CHAMPIX paprastai reikia pradėti vartoti 1-2 savaitės prieš šią datą (žr. 5.1 skyrių). Pacientas turi vartoti CHAMPIX 12 savaičių.

Pacientams, kurie sėkmingai metė rūkyti 12 savaitės pabaigoje, apgalvojus galima skirti papildomą 12 savaičių gydymo CHAMPIX po 1 mg dozę du kartus per parą kursą abstinencijai palaikyti (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurie negali ar nenori mesti rūkyti iškart, reikėtų apsvarstyti galimybę taikyti palaipsnių rūkymo metimo būdą. Pirmąsias 12 gydymo savaičių pacientai turėtų sumažinti rūkymų kiekį ir mesti rūkyti šio gydymo laikotarpio pabaigoje. Vėliau pacientai CHAMPIX turėtų vartoti dar 12 savaičių, todėl visas gydymo kursas turėtų trukti 24 savaites (žr. 5.1 skyrių).

Motyvuotiems pacientams, kuriems nepavyko mesti rūkyti anksčiau gydantis CHAMPIX arba kurie vėl pradėjo rūkyti, gali pavykti vėl pradėjus vartoti CHAMPIX (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurie netoleruoja nepageidaujamų reakcijų, gali laikinai ar nuolat vartoti mažesnę po 0,5 mg CHAMPIX dozę du kartus per parą.

Nutraukus priklausomybės nuo rūkymo gydymą, rizika, kad pacientas vėl pradės rūkyti, iš pradžių padidėja. Pacientams, kuriems yra didelė atkryčio rizika, reikia numatyti, kaip palaipsniui sumažinti dozę (4.4 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Senyviems pacientams inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė didesnė, todėl skiriant vaistą reikia įvertinti senyvo paciento inkstų būklę.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Ligoniams, kuriems diagnozuotas lengvas (kreatinino klirensas > 50 ml/min. ir ≤ 80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir ≤ 50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina.

Ligoniams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kurie patiria netoleruojamų nepageidaujamų reakcijų, dozę galima sumažinti iki 1 mg vieną kartą per parą.

Ligoniams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), rekomenduojama CHAMPIX dozė – 1 mg vieną kartą per parą. Pirmas 3 dienas reikia vartoti po 0,5 mg dozę vieną kartą per parą, po to dozę padidinti ir vartoti po 1 mg vieną kartą per parą. Pacientų, sergančių galutine inkstų ligos stadija, gydymo CHAMPIX patirtis nepakankama, taigi tokių ligonių šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų ir paauglių populiacija

CHAMPIX saugumas ir veiksmingumas vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 5.2 skyriuje, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

CHAMPIX reikia vartoti per burną, reikia nuryti visą tabletes užsigeriant vandeniu. CHAMPIX galima išgerti valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis, kuris atsiranda, metus rūkyti

Metus rūkyti, vartojant ir nevartojant CHAMPIX, atsirandantys fiziologiniai pokyčiai, gali keisti kai kurių vaistinių preparatų farmakokinetiką ar farmakodinamiką, taigi gali prireikti keisti jų dozę (pvz.: teofilino, varfarino, insulino). Rūkymas sužadina CYP1A2 izofermentus, taigi metus rūkyti, gali padidėti CYP1A2 izofermentų substratų koncentracija kraujo plazmoje.

Neuropsichiniai simptomai

Elgesio ar mąstymo pokyčiai, nerimas, psichozė, nuotaikų kaita, agresyvus elgesys, depresija, mąstymas apie savižudybę ir savižudiškas elgesys bei bandymas žudyti pasireiškė po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams, mėginusiems mesti rūkyti, vartojant CHAMPIX.

Atliktas didelis atsitiktinių imčių dvigubai koduotas aktyvusis placebo kontroliuojamas tyrimas, siekiant palyginti sunkių neuropsichinių reiškinių riziką pacientams, kurie anksčiau turėjo psichikos sutrikimų ir pacientams, kurie jų neturėjo, jiems gydantis priklausomybę nuo rūkymo vareniklinu, bupropionu, nikotino pakeičiamosios terapijos (NPT) pleistru arba placebo. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta poregistraciniu laikotarpiu, sudėtinis rezultatas.

Vareniklino vartojimas pacientams, kurie anksčiau turėjo psichikos sutrikimų ir kurie jų neturėjo, nebuvo susietas su padidėjusia sunkių neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių rizika, atžvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su placebo (žr. 5.1 skyriaus Farmakodinaminės savybės dalį *Tyrimas su asmenimis, turėjusiais ir neturėjusiais psichikos sutrikimų*).

Depresinė nuotaika, retais atvejais susijusi su mąstymu apie savižudybę bei bandymu žudyti, gali būti nikotino vartojimo nutraukimo simptomas.

Gydytojai turi atsižvelgti į sunkių neuropsichinių simptomų pasireiškimo galimybę pacientams, mėginantiems mesti rūkyti su gydymu ar be jo. Jei gydantis vareniklinu atsiranda sunkių neuropsichinių simptomų, pacientai turi nedelsdami nutraukti vareniklino vartojimą ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, kad vėl būtų įvertintas gydymas.

Anksčiau turėti psichikos sutrikimai

Rūkymo nutraukimas, vartojant ar nevartojant farmakologines priemones, buvo susijęs su esamų psichikos sutrikimų pasunkėjimu (pvz., depresija).

CHAMPIX rūkymo nutraukimo tyrimais gauta duomenų apie pacientus, turėjusius psichikos sutrikimų (žr. 5.1 skyrių).

Atliekant rūkymo metimo klinikinį tyrimą dažniau pranešta apie anksčiau psichikos sutrikimų turėjusiems pacientams pasireiškusių neuropsichinius nepageidaujamus reiškinius, palyginti su pacientais, kurie anksčiau psichikos sutrikimų neturėjo, nepriklausomai nuo gydymo būdo (žr. 5.1 skyrių).

Pacientus, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, reikia gydyti atsargiai ir tokius pacientus reikia tinkamai informuoti.

Priepuoliai

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kuriems anksčiau buvo arba nebuvo pasireiškę priepuoliai, gydantis CHAMPIX pasireiškusių priepuolių. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškę priepuoliai arba kita būklė, kuri gali mažinti priepuolių slenkstį, CHAMPIX vartoti reikia atsargiai.

Gydymo nutraukimas

Iki 3% pacientų CHAMPIX vartojimo nutraukimas baigiant gydymą buvo susijęs su dirglumo padidėjimu, noru užsirūkyti, depresija ir (ar) nemiga. Skiriantis gydymą gydytojas apie tai turi informuoti pacientą ir aptarti ar numatyti dozės sumažinimo palaipsniui būtinybę.

Kardiovaskuliniai reiškiniai

CHAMPIX vartojantiems pacientams reikia nurodyti, kad jie pasakytų savo gydytojui apie naujus arba sunkėjančius kardiovaskulinius simptomus ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu atsirastų miokardo infarkto arba insulto požymių ir simptomų (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varenikliną, pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant angioneurozinę edemą. Klinikiniai tokių reakcijų požymiai yra veido, burnos (liežuvio, lūpų ir dantenu), kaklo (ryklės ir gerklės) ir galūnių patinimas. Gauta retų pranešimų apie gyvybei pavojingą angioneurozinę edemą, dėl kurios sutrikus kvėpavimui, prireikė skubios medicininės pagalbos. Pacientai, kuriems atsiranda tokių simptomų, turi nutraukti gydymą vareniklinu ir nedelsdami kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

Odos reakcijos

Be to, po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varenikliną, pasireiškusias retas, bet sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą bei daugiaformę eritema. Šios odos reakcijos gali būti pavojingos gyvybei, todėl pacientai turi nutraukti gydymą vos pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo ar odos reakcijos požymiams ir nedelsdami kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis vareniklino savybėmis ir iki šiol sukaupta klinicine patirtimi, kliniškai reikšmingos CHAMPIX sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nebuvo. CHAMPIX ir kartu vartojamų toliau išvardytų vaistinių preparatų dozės rekomenduojama nekeisti.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, farmakokinetinės vareniklino sąveikos su medžiagomis, visų pirma metabolizuojamomis veikiant citochromo P450 izofermentams, nesitikima.

Be to, vareniklino metabolizmas lemia mažiau nei 10% jo klirensą, taigi veikliosios medžiagos, kurios veikia citochromo P450 sistemą, vargu, ar gali keisti vareniklino farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių), taigi, keisti CHAMPIX dozės greičiausiai neprireiks.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad gydomoji vareniklino koncentracija baltymų pernašos žmogaus inkstuose neslopina. Taigi pro inkstus išsiskiriančių veikliųjų medžiagų (pvz., metformino, žr. toliau) farmakokinetikos vareniklinas greičiausiai neveikia.

Metforminas

Vareniklinas metformino farmakokinetikos neveikė. Metforminas vareniklino farmakokinetikos neveikė.

Cimetidinas

Dėl sulėtėjusio klirensą inkstuose 29% padidėjo kartu su cimetidinu vartojamo vareniklino sisteminė ekspozicija. Asmenims, kurių inkstų funkcija normali, arba ligoniams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dėl cimetidino vartojimo vareniklino dozės keisti nerekomenduojama. Ligoniams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, cimetidino vartoti kartu su vareniklinu negalima.

Digoksinas

Vareniklinas digoksino pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos neveikė.

Varfarinas

Vareniklinas varfarino farmakokinetikos neveikė. Vareniklinas protrombino laiko (INR) neveikė. Metus rūkyti, varfarino farmakokinetika gali pakisti (žr. 4.4 skyrių).

Alkoholis

Klinikinių tyrimų duomenų apie galimą vareniklino sąveiką su alkoholiu yra nedaug. Po pateikimo į rinką gauta pranešimų apie didesnę intoksikacinę alkoholio poveikį vareniklinu gydytiems pacientams. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinių ir vareniklino vartojimo nenustatytas.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma priklausomybė nuo tabako

Bupropionas

Vareniklinas bupropiono pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos neveikė.

Nikotino pakeičiamoji terapija (NPT)

Rūkoriams 12 dienų vartojusių varenikliną kartu su transderminiu NPT, statistiškai reikšmingai sumažėjo paskutinę tyrimo dieną išmatuotas vidutinis sistolinis kraujospūdis (vidurkis – 2,6 mmHg). Šiame tyrime vartojant minėtus vaistinius preparatus kartu dažniau, palyginti su vienu NPT, pasireiškė pykinimas, galvos skausmas, vėmimas, galvos svaigimas, dispepsija ir nuovargis.

Ar saugu ir veiksminga CHAMPIX vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma rūkymo priklausomybė, netirta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų nerodo vareniklino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui (žr. 5.1 skyrių).

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu vareniklino geriau nevertoti (žr. 5.1 skyrių).

Žindymas

Ar vareniklino prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad vareniklino prasiskverbia į patelių pieną. Sprendimą dėl žindymo arba jo nutraukimo, CHAMPIX vartojimo arba jo nutraukimo reikia priimti, įvertinus žindymo naudą kūdikiui ir gydymo CHAMPIX naudą motinai.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie vareniklino įtaką vaisingumui nėra.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys, pagrįsti įprastiniais vaisingumo tyrimais su žiurkių patelėmis ir patiniais, pavojaus žmogui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CHAMPIX gali šiek tiek arba vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. CHAMPIX gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir trumpalaikį sąmonės praradimą, taigi, gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientui patariama nevairuoti, nevaldyti mechanizmų arba neužsiimti kita pavojinga veikla, kol nežino, kaip vaistinis preparatas veikia minėtus jo gebėjimus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Rūkymo nutraukimas (gydant ir negydant) susijęs su įvairiais simptomais. Ligoniams, bandantiems mesti rūkyti, buvo tokių sutrikimų, pavyzdžiui: disforinė ar prislėgta nuotaika, nemiga, dirglumas, nusivylimas ar pyktis, nerimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, nerimastingumas, širdies ritmo sulėtėjimas, apetito padidėjimas ar svorio padidėjimas. Nei pagal tyrimų su CHAMPIX planą, nei analizuojant duomenis, nebuvo mėginama atskirti nepageidaujamas reakcijas, susijusias su gydymu vaistiniu preparatu, nuo reakcijų, greičiausiai susijusių su nikotino vartojimo nutraukimu.

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos įvertinus priešregistracinių 2–3 fazės tyrimų duomenis, atnaujintus jungtiniais duomenimis, gautais iš 18-kos placebo kontroliuojamų priešregistracinių ir poregistracinių tyrimų, kuriuose dalyvavo apie 5 000 vareniklinu gydytų pacientų.

Pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 1 mg dozę du kartus per parą po to, kai dozė buvo palaipsniui padidinta, dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys buvo pykinimas (28,6%). Daugeliu atvejų pykinimas pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, buvo lengvas ar vidutinio sunkumo ir, nutraukus gydymą, išnyko savaime.

Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nepageidaujamos reakcijos, kurių vartojant vaistinį preparatą pasireiškė dažniau nei vartojant placebo, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) atvejai). Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Nazofaringitas
Dažni	Bronchitas, sinusitas
Nedažni	Grybelinė infekcija, virusinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Reti	Sumažėjęs trombocitų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Svorio padidėjimas, apetito sumažėjimas, apetito padidėjimas
Nedažni	Hiperglikemija
Reti	Cukrinis diabetas, polidipsija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni	Sapnų sutrikimas, nemiga
Nedažni	Savižudiškos mintys, agresyvumas, panikos reakcija, mąstymo sutrikimas, nerimastingumas, nuotaikų kaita, depresija*, nerimas*, haliucinacijos*, lytinio potraukio sustiprėjimas, lytinio potraukio susilpnėjimas Psichozė, somnambulizmas, neįprastas elgesys, disforija, psichinės veiklos sulėtėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, skonio pojūčio sutrikimas
Nedažni	Traukuliai, drebulys, letargija, hipestezija
Reti	Cerebrovaskulinis priepuolis, hipertoniškumas, dizartrijs, koordinacijos sutrikimas, hipogeuzija, miego ir budrumo ciklo sutrikimas
Dažnis nežinomas	Trumpalaikis sąmonės praradimas.
Akių sutrikimai	
Nedažni	Konjunktyvitas, akies skausmas
Reti	Skotoma, skleros spalvos pokytis, vyzdžio išsiplėtimas, šviesos baimė, trumparegystė, ašarojimo sustiprėjimas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Miokardo infarktas, krūtinės angina, tachikardija, perplakimai, širdies plakimo padažnėjimas
Reti	Prieširdžių virpėjimas, ST segmento nusileidimas elektrokardiogramoje, T bangos amplitudės sumažėjimas elektrokardiogramoje
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Kraujospūdžio padidėjimas, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys, kosulys
Nedažni	Viršutinių kvėpavimo takų uždegimas, kvėpavimo takų paburkimas, disfonija, alerginis rinitas, gerklės dirginimas, nosies ančių paburkimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas, rinorėja
Reti	Gerklės skausmas, knarkimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas
Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo įtempimas, pilvo skausmas, dantų skausmas, dispepsija, vidurių pūtimas, burnos džiūvimas
Nedažni	Kraujingos išmatos, gastritas, tuštinimosi pokyčiai, raugėjimas, aftinis stomatitas, dantenų skausmas
Reti	Vėmimas krauju, išmatų pokyčiai, liežuvio apnašos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas, niežėjimas
Nedažni	Eritema, spuogai, per smarkus prakaitavimas, prakaitavimas naktį
Reti	Sunkios odos reakcijos, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą bei daugiaformę eritemą, angioneurozinę edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas
Nedažni	Raumenų spazmai, skeleto, raumenų ir krūtinės skausmas
Reti	Šnarių sąstingis, kostochondritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Polakiurija, dažnas šlapinimasis naktį
Reti	Glikozurija, poliurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Menoragija
Reti	Išskyros iš makšties, lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Krūtinės skausmas, nuovargis
Nedažni	Krūtinės diskomfortas, panašus į gripą negalavimas, karščiavimas, astenija, negalavimas
Reti	Šalčio pojūtis, cistos
Tyrimai	
Dažni	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo duomenys
Reti	Nenormalūs spermos tyrimo duomenys, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis, kalcio koncentracijos kraujyje sumažėjimas
*Dažnis įvertintas grupės stebėjimo tyrimuose, po vaistinio preparato patekimo į rinką.	

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų prieš vaistinio preparato patekimą į rinką metu perdozavimo atvejų nepastebėta.

Perdozavimo atveju, prireikus reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones.

Vareniklinas buvo pašalinamas dializės metu ligoniams, kuriems diagnozuota galutinė inkstų ligos stadija (žr. 5.2 skyrių), visgi dializės taikymo perdozavimo atveju patirties nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, vaistai priklausomybės sutrikimams gydyti, preparatai priklausomybei nuo nikotino gydyti, ATC kodas – N07B A03.

Veikimo mechanizmas

Vareniklinas pasižymi dideliu afinitetu ir selektyvumu neuronų $\alpha 4\beta 2$ nikotino acetilcholino receptoriams ir yra dalinis agonistas – medžiaga, kuriai būdingas ir agonistinis veikimas, šiek tiek silpnėsnis nei nikotino, ir, kai kartu yra ir nikotino, antagonistinis veikimas.

Elektrofiziologinių tyrimų *in vitro* ir neurocheminių tyrimų *in vivo* duomenimis, vareniklinas prisijungia prie neuronų $\alpha 4\beta 2$ nikotino acetilcholino receptorių bei stimuliuoja receptorių, bet žymiai silpniau nei nikotinas. Nikotinas konkuruoja dėl tų pačių $\alpha 4\beta 2$ nAChR prisijungimo vietų, bet vareniklino afinitetas didesnis. Taigi vareniklinas gali veiksmingai slopinti nikotino gebėjimą pilnai sužadinti $\alpha 4\beta 2$ receptorių ir mezolimbinių dopamino sistemą, rūkymo sužadinaną ir sukeltą nervinį mechanizmą. Vareniklinas labai selektyvus ir daug stipriau susijungia su $\alpha 4\beta 2$ receptorių potipiu ($K_i = 0,15$ nM), nei su kitais dažnai pasitaikančiais nikotino receptoriais ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ar su nenikotino receptoriais ir pernešėjais ($K_i > 1$ μ M), išskyrus 5-HT₃ receptorių ($K_i = 350$ nM).

Farmakodinaminis poveikis

CHAMPIX veiksmingumas metant rūkyti priklauso nuo vareniklino dalinio agonizmo $\alpha 4\beta 2$ nikotino receptoriams, nes prisijungus sukeliama poveikis, kurio pakanka potraukio ir nutraukimo simptomams palengvinti (agonistinis veikimas), ir kartu nikotino prisijungimo prie $\alpha 4\beta 2$ receptorių blokados, nes sumažėja pasitenkinimą sukeliantis ir sužadinamasis rūkymo poveikis (antagonistinis veikimas).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Medikamentinio gydymo metant rūkyti sėkmės tikimybė didesnė pacientams, kurie apsisprendę mesti rūkyti ir sulaukia papildomų patarimų bei palaikymo.

CHAMPIX veiksmingumas metant rūkyti tirtas 3 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ilgamečiai cigarečių rūkoriai (≥ 10 cigarečių per parą) metu. Du tūkstančiai šeši šimtai devyniolika (2619) pacientų vartojo po 1 mg CHAMPIX du kartus per parą (dozė buvo padidinama per pirmą gydymo savaitę), 669 pacientai vartojo po 150 mg bupropiono du kartus per parą (dozė irgi buvo padidinama) ir 684 pacientai vartojo placebą.

Palyginamieji klinikiniai tyrimai

Dviejų identiškų dvigubai aklu būdu atliktų klinikinių tyrimų metu buvo numatyta palyginti CHAMPIX (1 mg du kartus per parą), pailginto atpalaidavimo bupropiono (150 mg du kartus per parą) ir placebo veiksmingumą metant rūkyti. Šių 52 savaičių trukmės tyrimų metu pacientai buvo gydomi 12 savaičių, po to buvo 40 savaičių fazė be gydymo.

Pirminė dviejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo patvirtinta anglies monoksido (CO) tyrimu, kai nerūkoma 4 savaites (4W-CQR) laikotarpyje nuo 9 iki 12 savaitės. Pirminė vertinamoji baigtis rodo, kad CHAMPIX statistikai reikšmingai pranašesnis už bupropioną ir placebo.

Po 40 savaičių be gydymo fazės, svarbiausia antrinė abiejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo tebesitęsiančios abstinencijos dažnis (TA) 52 savaitę. TA buvo asmenų, kurie nerūkė (neužtraukė nei vieno cigaretės dūmo) nuo 9 iki 52 savaitės ir kuriems nustatytas > 10 ppm iškvėpimo CO rodmuo, tarp visų asmenų. 1 ir 2 tyrimų 4W-CQR (9-12 savaitėmis) ir TA dažnis (9-52 savaitėmis) atsispindi toliau esančioje lentelėje.

	1 tyrimas (n = 1022)		2 tyrimas (n = 1023)	
	4W CQR	TA 9-52 sav.	4W CQR	TA 9-52 sav.
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropionas	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebas	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Šansų santykis CHAMPIX, palyginti su placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Šansų santykis CHAMPIX, palyginti su bupropionu	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Pacientai, kuriems pasireiškė potraukis, nutraukimo simptomai ar rūkymo poveikio sustiprėjimas

1 ir 2 tyrimų aktyvaus gydymo metu potraukis ir nutraukimo simptomai žymiai sumažėjo ligoniams, kurie buvo atsitiktiniu būdu atrinkti ir vartojo CHAMPIX, palyginti su vartojusiais placebo. Be to, CHAMPIX, palyginti su placebo, smarkiai sumažino rūkymo poveikio sustiprėjimą, dėl kurio gydymo metu rūkantis pacientas gali niekada nemesti rūkyti. Vareniklino įtaka potraukiui, nutraukimo simptomams ir rūkymo poveikio sustiprėjimui ilgalaikės stebėjimo be gydymo fazės metu vertinama nebuvo.

Abstinencijos palaikomojo gydymo tyrimas

Trečiu tyrimu įvertinta papildomo 12 savaičių gydymo CHAMPIX nauda abstinencijos palaikymui. Šiame tyrime pacientai (n = 1927) 12 savaičių atviru būdu vartojo po 1 mg CHAMPIX du kartus per parą. Pacientai, kurie metė rūkyti 12-tą savaitę, papildomas 12 savaičių atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba CHAMPIX (1 mg du kartus per parą), arba placebo (bendra tyrimo trukmė 52 savaitės).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo anglies monoksido (CO) nustatymas, tebesitęsiančios abstinencijos dažnis nuo 13 savaitės iki 24 savaitės dvigubai aklu būdu atliktos gydymo fazės metu. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo tebesitęsiančios abstinencijos (TA) dažnis nuo 13 savaitės iki 52 savaitės.

Šis tyrimas parodė, kad papildomas 12 savaičių palaikomasis gydymas 1 mg CHAMPIX du kartus per parą pranašesnis metant rūkyti už placebo. Pranašumas, palyginti su placebo, pagal TA išliko per visas 52 savaites. Svarbiausi duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant CHAMPIX gydymus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n=602	Placebas n=604	Skirtumas (PI 95%)	Šansų santykis (PI 95%)
TA* 13-24 sav.	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95%, 3,15%)
TA* 13 52 sav.	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07%, 1,70%)

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Remiantis ribota šiuo metu turima vaistinio preparato vartojimo klinicine patirtimi, CHAMPIX veiksmingumo juodaodžiams žmonėms nustatyti negalima.

Lanksti rūkymo metimo data nuo pirmos iki penktos savaitės

Buvo įvertintas vareniklino veiksmingumas ir saugumas rūkantiems asmenims, kurie galėjo lanksčiai nuspręsti, kada mesti rūkyti nuo pirmos iki penktos gydymo savaitės. Šio 24 savaičių tyrimo duomenimis, pacientai buvo gydyti 12 savaičių, o po to 12 savaičių stebėti fazės be gydymo metu. 4 savaičių (9-12 savaičių) TAD vareniklino ir placebo grupėje buvo atitinkamai 53,9 % ir 19,4 % (skirtumas = 34,5 %, 95 % PI: 27,0 %-42,0 %), 9-24 savaitę TA buvo 35,2 % (vareniklino grupėje), palygini su 12,7 % (placebo grupėje) (skirtumas = 22,5 %, 95 % PI: 15,8 %-29,1 %). Pacientams, kurie nenori arba negali mesti rūkyti per 1-2 savaites, galima patarti pradėti gydymą ir savarankiškai pasirinkti rūkymo metimo datą per 5 savaičių laikotarpį.

Tyrimas su pakartotinai CHAMPIX gydomais pacientais

CHAMPIX nauda buvo nustatoma atliekant dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su 494 pacientais, kurie anksčiau bandė mesti rūkyti vartodami CHAMPIX ir kuriems arba nepavyko, arba jie vėl pradėjo rūkyti pasibaigus gydymo laikotarpiui. Pacientai, kuriems anksčiau gydantis pasireiškė susirūpinimą keliančių nepageidaujamų reakcijų, į tyrimą neįtraukti. Pacientai santykiu 1:1 buvo atsitiktinai atrinkti 12 gydymo savaičių du kartus per parą vartoti 1 mg CHAMPIX (N = 249) arba placebo (N = 245) ir pasibaigus gydymo laikotarpiui buvo stebimi dar iki 40 savaičių. Į šį tyrimą įtraukti pacientai anksčiau buvo vartoję CHAMPIX siekdami mesti rūkyti (mažiausia visa gydymo trukmė – dvi savaitės) mažiausiai prieš tris mėnesius iki pradėjo dalyvauti tyrime ir rūkė bent keturias savaites.

CHAMPIX gydytiems pacientams nustatytas pranašesnis CO tyrimu patvirtintos abstinencijos dažnis tiek 9–12 savaitėmis, tiek 9–52 savaitėmis, palyginti su placebo gydytais pacientais. Pagrindiniai rezultatai nurodyti lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant CHAMPIX gydymus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebas n = 245	Šansų santykis (PI 95 %), p vertė
TA* 9–12 sav.	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p < 0,0001
TA* 9–52 sav.	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p < 0,0001

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Palaipsninis rūkymo metimo būdas

CHAMPIX nauda buvo vertinama atliekant 52 savaičių dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su 1 510 tiriamųjų, kurie negalėjo ar nenorėjo mesti rūkyti per keturias savaites, tačiau norėjo mesti rūkyti per 12 savaičių, palaipsniui mažindami rūkymų kiekį. Tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti 24 savaites du kartus per parą vartoti po 1 mg CHAMPIX (N = 760) arba placebo (N = 750) ir pasibaigus gydymo laikotarpiui buvo stebimi dar iki 52 savaitės. Tiriamiesiems buvo nurodyta iki pirmųjų keturių gydymo savaičių pabaigos bent 50 proc. sumažinti surūkomų cigarečių skaičių, o vėliau, nuo ketvirtos iki aštuntos gydymo savaitės, jų skaičių sumažinti dar 50 proc., siekiant visiškos abstinencijos 12 savaičių laikotarpio pabaigoje. Po pirminio 12 savaičių rūkymo sumažinimo laikotarpio tiriamieji gydėsi dar 12 savaičių. Palyginti su placebo, CHAMPIX gydytųjų tiriamųjų

grupėje tebesitęsiančios abstinencijos dažnis buvo žymiai didesnis. Pagrindiniai rezultatai nurodyti lentelėje.

Tebesitęsiančios abstinencijos dažnis lyginant Champix gydymus tiriamuosius su placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebas n = 750	Šansų santykis (PI 95 %), p vertė
TA* 15–24 sav.	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53) p < 0,0001
TA* 21–52 sav.	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50) p < 0,0001

*TA: tebesitęsiančios abstinencijos dažnis

Šio tyrimo metu nustatytos CHAMPIX saugumo savybės atitiko prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką atliktų tyrimų duomenis.

Asmenys, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos liga

CHAMPIX buvo įvertintas atlikus atsitiktinių imčių dvigubai aklius placebo kontroliuojamusius tyrimus su tiriamaisiais, kuriems anksčiau kaip prieš 2 mėnesius buvo diagnozuota stabili kardiovaskulinė liga (kitokia nei arba esanti kartu su hipertenzija). Tiriamieji atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir 12 savaičių vartojo CHAMPIX 1 mg dozę du kartus per parą (n = 353) arba placebo (n = 350), o vėliau buvo stebėti 40 savaičių po gydymo. Keturių savaičių TAD vareniklino ir placebo grupėje buvo atitinkamai 47,3 % ir 14,3 %, o TA 9-52 savaitėmis buvo 19,8 % (vareniklino grupėje), palygini su 7,4 % (placebo grupėje).

Komitetas aklu būdu išnagrino mirčių ir sunkius kardiovaskulinius reiškinius. Gydymo metu (arba per 30 dienų laikotarpį po gydymo) kurioje nors gydymo grupėje ≥ 1 % dažnumu pasireiškė išvardyti išnagrinėti reiškiniai: nemirtinas miokardo infarktas (atitinkamai 1,1 %, palyginti su 0,3 % vartojant CHAMPIX ir placebo) ir gydymas ligoninėje dėl krūtinės anginos (0,6 %, palyginti su 1,1 %). Buvo išnagrinėti reiškiniai per 52 savaičių stebėjimo be gydymo laikotarpį, įskaitant būtinybę atlikti vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrą (2,0 %, palyginti su 0,6 %), gydymą ligoninėje dėl krūtinės anginos (1,7 %, palyginti su 1,1 %) ir pirmą kartą diagnozuota periferinių kraujagyslių liga (PKL) arba priėmimas PKL procedūrai (1,4 %, palyginti su 0,6 %). Kai kuriems pacientams prireikė atlikti vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrą taikant nemirtino miokardo infarkto ir anginos gydymą ligoninėje. Kardiovaskulinė mirtis išliko 0,3 % pacientų CHAMPIX grupėje ir 0,6 % pacientų placebo grupėje per 52 savaičių gydymo kursą tyrimo metu.

Buvo atlikta 15 klinikinių tyrimų, kurių metu buvo gydyta ≥ 12 savaičių ir dalyvavo 7 002 pacientai (4 190 vartojo CHAMPIX, 2 812 – placebo), duomenų metaanalizė, siekiant sistemingai įvertinti CHAMPIX kardiovaskulinį saugumą. Metaanalizė apėmė anksčiau aprašyto tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys stabilia kardiovaskuline liga, duomenis.

Į pagrindinę kardiovaskulinio saugumo analizę buvo įtraukti jungtinės vertinamosios baigties didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKV), apibūdinamų kardiovaskuline mirtimi, nemirtinu MI ir nemirtinu insultu, atsiradimas ir laikas. Šiuos į vertinamąją baigtį įtrauktus reiškinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas komitetas. Apskritai gydant tyrimo metu pasireiškė nedaug DNKV, įtrauktų į metaanalizę (7 atvejų vartojant CHAMPIX [0,17 %]; 2 atvejai vartojant placebo [0,07 %]). Be to, nedidelis skaičius DNKV pasireiškė iki 30 parų po gydymo (13 atvejų vartojant CHAMPIX [0,31 %]; 6 atvejai vartojant placebo [0,21 %]).

Metaanalizė parodė, kad dėl CHAMPIX ekspozicijos DNKV santykinė rizika pacientams gydymo metu buvo 2,83 (95 % pasikliautinis intervalas nuo 0,76 iki 10,55, p = 0,12), o pacientams iki 30 parų po gydymo – 1,95 (95 % pasikliautinis intervalas nuo 0,79 iki 4,82, p = 0,15). Tai atitiko apskaičiuotąjį padidėjimą 6,5 DNKV reiškiniais ir 6,3 DNKV reiškiniais per 1 000 paciento metų, atsižvelgiant į ekspoziciją. DNKV santykinė rizika buvo didesnė pacientams, kurie rūkė ir turėjo papildomų kardiovaskulinės rizikos veiksnių, palyginti su tais pacientais, kurie rūkė, bet neturėjo kitų kardiovaskulinės rizikos veiksnių. Remiantis metaanalizės duomenimis, mirtingumas dėl visų priežasčių (6 atvejai vartojant CHAMPIX [0,14 %]; 7 atvejai vartojant placebo [0,25 %]) ir

kardiovaskulinis mirtingumas (2 atvejai vartojant CHAMPIX [0,05 %]; 2 atvejai vartojant placebą [0,07 %]) CHAMPIX grupėse, palyginti su placebo grupėmis, buvo panašūs.

Kardiovaskulinio saugumo įvertinimo tyrimas asmenims, kuriems anksčiau buvo pasireiškę psichikos sutrikimų arba jų nebuvo

Kardiovaskulinis (KV) CHAMPIX saugumas įvertintas tyrime su asmenimis, kuriems anksčiau buvo pasireiškę psichikos sutrikimų arba jų nebuvo (pirminis tyrimas; žr. *Neuropsychinis saugumas* 5.1 skyriuje), ir jo tęstiniame tyrime nevartojant vaistinių preparatų (kardiovaskulinio saugumo įvertinimo tyrime), į kurį buvo įtraukti 4595 iš 6293 tiriamųjų, baigusią pirminį tyrimą (N = 8058); tiriamieji stebėti iki 52 savaitės pabaigos. 1749 (21,7 %) iš visų pirminiame tyrime gydytų pacientų turėjo vidutinę KV riziką, o 644 (8,0 %) – didelę KV riziką, nustatytą pagal Framinghemo (*Framingham*) skalę.

Pagrindinė KV vertinamoji baigtis buvo trukmė iki didžiojo nepageidaujamo kardiovaskulinio (DNKV) reiškinių, apibūdinamo kardiovaskuline mirtimi, nemirtinu miokardo infarktu arba nemirtinu insultu gydymo metu. Mirtis ir kardiovaskulinius reiškinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas komitetas.

Lentelėje toliau parodytas DNKV reiškinių dažnis ir santykinė rizika, palyginti su placebo visose gydymo grupėse gydymo metu, bei jungtinė vertė gydymo metu plus 30 parų ir iki tyrimo pabaigos.

	CHAMPIX N = 2016	Bupropionas N = 2006	NPT N = 2022	Placebas N = 2014
<i>Gydymo metu</i>				
DNKV reiškiniai, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Gydymo metu plus 30 parų</i>				
DNKV reiškiniai, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<i>Iki tyrimo pabaigos</i>				
DNKV reiškiniai, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Santykinė rizika (95 % PI), plg. su placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

CHAMPIX, bupropiono ir NPT vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia KV nepageidaujamų reiškinių (NR) rizika rūkantiesiems, gydytiems iki 12 savaičių ir stebėtiems iki 1 metų, palyginti su placebo, nors dėl santykinai mažo bendrojo reiškinių skaičiaus sąsajos visiškai atmesti negalima.

Asmenys, sergantys lengva ar vidutinio sunkumo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL)

Dvigubai aklu būdu atlikti atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai parodė, kad CHAMPIX (1 mg du kartus per parą) veiksminga ir saugu vartoti metantiems rūkyti asmenims, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo LOPL. Šių 52 savaites trukusių tyrimų metu pacientai buvo gydyti 12 savaičių ir po to 40 savaičių stebėti stebėjimo fazės be gydymo metu. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo anglies monoksido (CO) nustatymas, 4 savaites tebesitęsiančios abstinencijos dažnis (4 S TAD) nuo 9 savaitės iki 12 savaitės, o svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo tebesitęsianti abstinencija (TA) nuo 9 savaitės iki 52 savaitės. Vareniklino saugumo savybės buvo panašios į nustatytas kitų tyrimų su bendrąja populiacija metu. 4 S TAD (nuo 9 savaitės iki 12 savaitės) ir TA dažnis (nuo 9 savaitės iki 52 savaitės) parodyti toliau esančioje lentelėje.

	4 S TAD	TA 9-52 sav.
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebas (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Šansų santykis (CHAMPIX, palyginti su placebu)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tyrimas su tiriamaisiais, anksčiau sirgusiais didžiosios depresijos sutrikimu

Vareniklino efektyvumas buvo patvirtintas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 525 tiriamieji, sirgusieji didžiąja depresija per pastaruosius 2 metus arba šiuo metu besigydantys. Nutraukimo dažnis šioje populiacijoje buvo panašus su tuo apie kuriuos buvo pranešta bendroje populiacijoje. Besitęsiantis abstinensijos dažnis tarp 9-12 savaitės buvo 35,9% tiriamiesiems vartojusiems varenikliną ir 15,6% placebo grupėje (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21) ir tarp 9-52 savaitės buvo 20,3% ir 10,4% atitinkamai (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai ($\geq 10\%$) tiriamiesiems, vartojusiems varenikliną, buvo pykinimas (27,0 %, palyginus su 10,4 % vartojusių placebo), galvos skausmas (16,8 % palyginus su 11,2 %), nenormalūs sapnai (11,3 % palyginus su 8,2 %), nemiga (10,9 %, palyginus su 4,8 %) ir dirglumas (10,9 % palyginus su 8,2 %). Psichiatrijos skalės neparodė jokių skirtumų tarp vareniklino ir placebo grupių ir jokio bendro depresijos ar psichikos simptomų pablogėjimo tyrimo metu abiejose gydymo grupėse.

Tyrimas su tiriamaisiais, kuriems diagnozuota stabili šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas

Vareniklino saugumas ir toleravimas buvo įvertinti dvigubai aklame tyrime, kuriame dalyvavo 128 rūkaliai, kuriems diagnozuota stabili šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas, vartojantys vaistinių preparatų psichozei gydyti; pacientai, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir 12 savaičių vartojo varenikliną (po 1 mg du kartus per parą) arba placebo, o vėliau 12 savaičių buvo stebėti nevartojantys vaistinio preparato.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai tiriamiesiems, vartojantiems varenikliną, buvo pykinimas (23,8 %, palyginti su 14,0 % vartojant placebo), galvos skausmas (10,7 %, palyginti su 18,6 % vartojant placebo) ir vėmimas (10,7 %, palyginti su 9,3 % vartojant placebo). Įvertinus neuropsichinius nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo pranešta, nemiga buvo vienintelis reiškinys, bet kurioje gydymo grupėje pasireiškęs $\geq 5\%$ tiriamųjų ir didesniu dažnumu vareniklino nei placebo grupėje (9,5 %, palyginti su 4,7 %).

Apskritai, įvertinus pagal psichiatrijos skales, nei vienoje gydymo grupėje nebuvo šizofrenijos pablogėjimo ir nebuvo ekstrapiramidinių simptomų pokyčių.

Vareniklino grupėje, palyginti su placebo grupe, didesnė dalis tiriamųjų pranešė apie savižudiškas mintis arba elgesį prieš pradėdant tyrimą (gyvenimo anamnezėje) ir baigus aktyvaus gydymo laikotarpį (po 33-85 parų gydymo paskutiniosios preparato dozės pavartojimo). Su savižudybe siejamo elgesio dažnis aktyvaus gydymo laikotarpio metu vareniklinu gydytų ir placebo vartojusių tiriamųjų grupėse buvo panašus (atitinkamai 11 %, palyginti su 9,3 %). Tiriamųjų, kuriems pasireiškė su savižudybe siejami reiškiniai, procentinė dalis aktyvaus gydymo laikotarpio metu, palyginti su laikotarpiu po gydymo, vareniklino grupėje nepakito. Placebo grupėje ši procentinė dalis buvo mažesnė laikotarpiu po gydymo. Nors įvykdytų savižudybių nebuvo, nustatytas vienas bandymas žudyti vareniklino vartojusiam pacientui, kurio gyvenimo anamnezėje buvo keletas tokių bandymų. Ribotų šio vienintelio rūkymo nutraukimo tyrimo duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti galutines išvadas apie vaistinio preparato saugumą pacientams, kuriems yra diagnozuota šizofrenija arba šizoafektinis sutrikimas.

Neuropsichinio saugumo tyrimas su asmenimis, turėjusiais ir neturėjusiais psichikos sutrikimų

Vareniklinas įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotu aktyviuoju, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo pacientai, turėję psichikos sutrikimų (psichiatrijos pacientų grupė, N=4074), ir pacientai, neturėję psichikos sutrikimų (ne psichiatrijos pacientų grupė, N=3984). 18–75 metų amžiaus

10 ir daugiau cigarečių per parą surūkantys tiriamieji atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1:1:1 suskirstyti į vareniklino 1 mg 2x per parą, bupropiono SR 150 mg 2x per parą, nikotino pakeičiamosios terapijos (NPT) pleistro 21 mg per parą mažinant dozę arba placebo grupę. Gydomo laikotarpis truko 12 savaičių, po gydymo pacientai stebėti dar 12 savaičių.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo neuropsichinių (NPs) nepageidaujamų reiškinių sudėtiniai rezultatai. Vertinti šie NPs nepageidaujami reiškiniai: sunkūs nerimo, depresijos, neįprastos savijautos arba priešiško atvejai ir (arba) vidutinio sunkumo arba sunkūs ažitacijos, agresijos, deliuzijų, haliucinacijų, žmogžudystės įsivaizdavimo, manijos, panikos, paranojos, psichozės, savižudybės įsivaizdavimo, savižudiško elgesio atvejai arba nusižudymas.

Toliau lentelėje pateikiami sudėtinės pirminės NPs nepageidaujamų reiškinių vertinamosios baigties **ne psichiatrijos pacientų grupėje** rezultatai pagal gydymo grupę ir rizikos skirtumai (RS) (95 % PI), palyginti su placebo.

Be to, lentelėje pateikiama pogrupio sudėtinė didelio intensyvumo NPs nepageidaujamų reiškinių (NR) vertinamoji baigtis:

	Ne psichiatrijos pacientų grupė			
	N = 3984			
	Vareniklinas	Bupropionas	NPT	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	990	989	1006	999
Sudėtinė pirminė NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RS (95 % PI), plg. su placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NR – nepageidaujamas reiškinys; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Sudėtinės vertinamosios baigties reiškinių dažnis visose gydymo grupėse buvo mažas ir panašus į dažnį bet kurioje aktyviojo gydymo grupėje arba už jį mažesnis, palyginti su placebo. Vareniklino, bupropiono ir NPT skyrimas ne psichiatrijos grupės pacientams nebuvo susietas su reikšmingai padidėjusia NPs nepageidaujamų reiškinių rizika, atsižvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su placebo (95 % PI vertės buvo žemesnės už nulį arba lygios nuliui).

Asmenų, kuriems pasireiškė su savižudiškomis mintimis ir (arba) savižudišku elgesiu susijusių reiškinių, įvertintų pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS), kiekis procentais vareniklino ir placebo grupėse gydymo laikotarpiu bei stebėjimo laikotarpiu buvo panašus. Tai parodyta lentelėje toliau.

	Ne psichiatrijos pacientų grupė N = 3984			
	Vareniklinas N = 990 n (%)	Bupropionas N = 989 n (%)	NPT N = 1006 n (%)	Placebas N = 999 n (%)
Gydymo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	988	983	996	995
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Savižudiškas elgesys	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Savižudiškos mintys	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Stebėjimo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	807	816	800	805
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Savižudiškas elgesys	0	1 (0,1)	0	0
Savižudiškos mintys	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Vienas savižudybės atvejis gydymo laikotarpiu užfiksuotas asmeniui, gydytam placebo ne psichiatrijos pacientų grupėje.

Toliau lentelėje pateikiami sudėtinės pirminės NPs nepageidaujamų reiškinių vertinamosios baigties **psichiatrijos pacientų grupėje** rezultatai pagal gydymo grupę ir RS (95 % PI), palyginti su placebo. Pateikiami ir atskiri vertinamosios baigties komponentai.

Be to, lentelėje pateikiama pogrupio sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis:

	Psichiatrijos pacientų grupė N = 4074			
	Vareniklinas	Bupropionas	NPT	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	1026	1017	1016	1015
Sudėtinė pirminė NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RS (95 % PI), plg. su placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Pirminės NPs NR vertinamosios baigties komponentai, n (%):				
nerimas ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
depresija ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
neįprasta savijauta ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
priešiškusmas ^a	0	0	0	0
ažitacija ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
agresija ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
deliuzijos ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
haliucinacijos ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
mintys apie žmogžudystes ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
manija ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
panika ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
paranoja ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
psichoze ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
savižudiškas elgesys ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
savižudybės įsivaizdavimas ^b	0	0	0	1 (0,1)
nusižudymas ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
	0	0	0	0
Sudėtinė didelio intensyvumo NPs NR vertinamoji baigtis, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NR – nepageidaujamas reiškinys; ^alaipsnis = didelio intensyvumo NR; ^blaipsnis = vidutinio ir didelio intensyvumo NR; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Remiantis pranešimais, psichiatrijos pacientų grupės tiriamiesiems visose gydymo grupėse pasireiškė daugiau reiškinų nei ne psichiatrijos pacientų grupės tiriamiesiems. Psichiatrijos pacientų grupėje sudėtinės vertinamosios baigties reiškinų dažnis buvo didesnis kiekvienoje aktyviojo gydymo grupėje, palyginti su placebo. Vis dėlto vareniklino, bupropiono ir NPT skyrimas psichiatrijos grupės pacientams nebuvo susietas su reikšmingai padidėjusia NPs nepageidaujama reiškinų rizika, atsižvelgiant į sudėtinę pirminę vertinamą baigtį, palyginti su placebo (95 % PI vertės buvo lygios nuliui).

Psichiatrijos pacientų grupėje asmenų, kuriems pasireiškė su savižudiškomis mintimis ir (arba) savižudišku elgesiu susijusių reiškinų, įvertintų pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), kiekis procentais vareniklino ir placebo grupėse gydymo laikotarpiu ir stebėjimo laikotarpiu buvo panašus. Tai parodyta lentelėje toliau:

	Psichiatrijos pacientų grupė N = 4074			
	Vareniklinas N = 1026 n (%)	Bupropionas N = 1017 n (%)	NPT N = 1016 n (%)	Placebas N = 1015 n (%)
Gydymo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	1017	1012	1006	1006
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Savižudiškas elgesys	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Savižudiškos mintys	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Stebėjimo laikotarpis				
Įvertintųjų skaičius	833	836	824	791
Savižudiškos mintys ir (arba) savižudiškas elgesys	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Savižudiškas elgesys	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Savižudiškos mintys	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Apie savižudybės atvejus psichiatrijos pacientų grupėje pranešimų negauta.

Vareniklinu gydytiems asmenims dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai šiame tyrime buvo panašūs į pastebėtus per tyrimus ikiregistraciniu laikotarpiu.

Abiejose grupėse vareniklinu gydytiems pacientams nustatytas statistinis pranašumas vertinant CO tyrimu patvirtintą abstinenciją per 9–12 savaičių laikotarpį ir 9–24 savaičių laikotarpį, palyginti su asmenimis, gydytais bupropionu, nikotino pleistru ir placebo (žr. lentelę toliau).

Pagrindinių veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama šioje lentelėje:

	Ne psichiatrijos pacientų grupė	Psichiatrijos pacientų grupė
TA 9–12 n/N (%)		
Vareniklinas	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropionas	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NPT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebas	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Gydymo metodų palyginimas: Šansų santykis (95 % PI), p vertė		
Vareniklinas, plg. su placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropionas, plg. su placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NPT, plg. su placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniklinas, plg. su bupropionu	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniklinas, plg. su NPT	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
TA 9–24 n/N (%)		
Vareniklinas	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropionas	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NPT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebas	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Gydymo metodų palyginimas: Šansų santykis (95 % PI), p vertė		
Vareniklinas, plg. su placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropionas, plg. su placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NPT, plg. su placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Vareniklinas, plg. su bupropionu	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniklinas, plg. su NPT	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

TA = tebesitęsiančios abstinencijos dažnis; PI = pasikliautinis intervalas; NPT = nikotino pakeičiamosios terapijos pleistras

Neuropsichinio saugumo metaanalizės ir stebėjimo tyrimai

Klinikinių tyrimų duomenų analizės nepatvirtino sunkių neuropsichinių reiškinių rizikos padidėjimo vartojant varenikliną, palyginti su placebo. Be to, nepriklausomi stebėjimo tyrimai nepatvirtino padidėjusios sunkių neuropsichinių reiškinių rizikos vareniklinu gydytiems pacientams, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriama nikotino pakaitinė terapija (NPT) arba bupropionas.

Gydymo nutraukimas

Gydymo vareniklinu nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 11,4 %; palyginti su 9,7 % placebo grupėje. Šioje grupėje gydymą dėl dažniausių nepageidaujamų reakcijų varenikliną vartojusiems pacientams nutraukti reikėjo: dėl pykinimo (2,7 %, palyginti su 0,6 % placebo grupėje), dėl galvos skausmo (0,6 %, palyginti su 1,0 % placebo grupėje), dėl nemigos (1,3 %, palyginti su 1,2 % placebo grupėje) ir dėl neįprastų sapnų (0,2 %, palyginti su 0,2 % placebo grupėje).

Klinikinių tyrimų analizė

Atlikta 5 atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1907 pacientai (1130 vartojusių varenikliną, 777 – placebo), metaanalizė siekiant įvertinti mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį pagal Kolumbijos suicidinio elgesio sunkumo vertinimo skalę (angl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). Į metaanalizę įtrauktas vienas tyrimas (N = 127), kuriame dalyvavo šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu sirgę pacientai, ir kitas tyrimas (N = 525), kuriame dalyvavo depresija sirgę pacientai. Kaip pavaizduota toliau esančioje lentelėje, rezultatai neparodė minčių apie savižudybę ir (arba) savižudiško elgesio dažnio padidėjimo tarp pacientų, kurie

buvo gydomi vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo. Iš 55 pacientų, kuriems pasireiškė mintys apie savižudybę arba savižudiškas elgesys, 48 (24 vartoję varenikliną, 24 – placebo) dalyvavo dviejuose tyrimuose, į kuriuos buvo įtraukiami anksčiau šizofrenija / šizoafektiniu sutrikimu arba depresija sirgę pacientai. Keletas pacientų šiuos reiškinius išsakė kituose trijuose tyrimuose (4 varenikliną, 3 – placebo grupėje).

Pacientų skaičius ir minčių apie savižudybę ir (arba) suicidinio elgesio rizikos santykis pagal C-SSRS, remiantis 5 klinikinių tyrimų, kurių metu vareniklinas lygintas su placebo, metaanalize

	Vareniklinas (N = 1130)	Placebas (N = 777)
Pacientai, kuriems pasireiškė mintys apie savižudybę ir (arba) suicidinis elgesys* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Paciento rūkymo metai	325	217
Rizikos santykis # (RS; 95 % PI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Iš jų apie suicidinį elgesį pranešė po vieną tiriamąjį kiekvienoje gydymo grupėje

** Pacientai, kuriems reiškiniai pasireiškė iki 30 dienų po gydymo; % tyrimo metu nevertintas

RS atvejų dažnis per 100 paciento metų

Siekiant įvertinti vareniklino neuropsichinį saugumą, atlikta 18 dvigubai aklų, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizė. Į šį skaičių įtraukti 5 pirmiau aprašyti tyrimai, kuriuose naudota C-SSRS, tyrimuose dalyvavo 8521 pacientas (5072 varenikliną, 3449 – placebo), kai kuriems iš jų pasireiškė psichikos sutrikimų. Rezultatai parodė panašų bendrą neuropsichinių nepageidaujamų reiškinių dažnį, išskyrus miego sutrikimus, pacientams, gydytiems vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo, rizikos santykis (RS) – 1,01 (95 % PI: 0,89–1,15). Apibendrinti šių 18 tyrimų duomenys parodė panašų atskirų psichinių reiškinių dažnį tarp pacientų, gydytų vareniklinu, palyginti su pacientais, kuriems skirtas placebo. Toliau esančioje lentelėje nurodytos dažniausiai ($\geq 1\%$) registruotų nepageidaujamų reiškinių kategorijos, susijusios su psichiatrinio saugumu, išskyrus miego sutrikimus.

Psichiniai nepageidaujami reiškiniai, pasireiškiantys $\geq 1\%$ pacientų, remiantis apibendrintais 18 klinikinių tyrimų duomenimis

	Vareniklinas (N = 5072)	Placebas (N = 3449)
Nerimo sutrikimai ir simptomai	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresinės nuotaikos sutrikimai	179 (3,5)	108 (3,1)
Nuotaikos sutrikimai NKN*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NKN = niekur kitur neklasifikuojami

Skaičius (procentais) atitinka pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičių

Stebėjimo tyrimai

Atliekant pakoreguotą keturių stebėjimo tyrimų, kurių kiekviename dalyvavo nuo 10 000 iki 30 000 varenikliną vartojusių pacientų, analizę palyginta sunkių neuropsichikos reiškinių, įskaitant hospitalizacijas dėl neuropsichinių reiškinių ir mirtinus arba nemirtinus savęs žalojimo atvejus, rizika tarp pacientų, gydytų vareniklinu, palyginti su pacientais, gydytais NPT arba bupropionu. Visi tyrimai buvo retrospektiniai kohortiniai tyrimai, juose dalyvavo anksčiau psichikos ligomis sirgę arba nesirgę pacientai. Visuose tyrimuose naudoti statistiniai metodai siekiant kontroliuoti iškraipiančius veiksnius, įskaitant preferencinį varenikliną paskyrimą lengvesniems pacientams, nors liekamųjų iškraipiančių veiksmų galimybė išlieka.

Dviejuose iš keturių tyrimų nenustatytas skirtumas tarp hospitalizacijos dėl neuropsichikos reiškinių rizikos tarp varenikliną vartojusių ir nikotino pleistru vartojusių (santykinė rizika [SR] 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas [PI]: 0,56–2,34 (pirmajame tyrimo) ir 0,76; 95 % PI: 0,40–1,46 (antrajame tyrimo)). Galimybė nustatyti skirtumus šiuose dviejuose tyrimuose ribota. Trečiajame tyrimo vertinant psichinių nepageidaujamų reiškinių, diagnozuotų vizito skubios pagalbos skyriuje arba ambulatorinių vizitų metu, riziką tarp varenikliną vartojusių ir bupropioną vartojusių pacientų, skirtumas nenustatytas

(SR 0,85; 95 % PI: 0,55–1,30). Remiantis pranešimais po pateikimo į rinką, bupropionas gali būti susijęs su neuropsichiniais nepageidaujamais reiškiniais.

Ketvirtajame tyrime nenustatyta didesnės mirtino ar nemirtino save žalojančio elgesio rizikos požymių (SR 0,88; 95 % PI: 0,52–1,49) pacientams, kuriems skirtas vareniklinas, palyginti su pacientais, kuriems skirta NPT. Nustatytų savižudybių dažnis per tris mėnesius nuo bet kurio medikamentinio gydymo pradžios buvo retas (du atvejai tarp 31 260 vareniklino vartotojų ir šeši atvejai tarp 81 545 NPT vartotojų).

Nėštumo kohortų tyrimas

Kohortų tyrime pagal populiaciją kūdikiai, paveikti CHAMPIX *in utero* (N = 335), palyginti su kūdikiais, kurių motinos rūkė nėštumo metu (N = 78 412), ir kūdikiais, gimusiais nerūkančioms motinoms (N = 806 438). Šiame tyrime palyginus su kūdikiais, gimusiais rūkusioms nėštumo metu motinoms, kūdikiams, paveiktiems CHAMPIX *in utero*, nustatyta mažiau įgimtų sklaidos trūkumų (3,6 % plg. su 4,3 %), negyvagimių (0,3 % plg. su 0,5 %), priešlaikinio gimimo (7,5 % plg. su 7,9 %), per mažo pagal gestacinį amžių vaisiaus (12,5 % plg. su 17,1 %) ir priešlaikinio vaisiaus dangalų plyšimo (3,6 % plg. su 5,4 %) atvejų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Didžiausia vareniklino koncentracija plazmoje įprastai susidaro per 3-4 valandas po vaistinio preparato išgėrimo. Sveikų savanorių, gėrusių kartotines dozes, organizme pusiausvyros apykaita nusistovėjo per 4 dienas. Absorbuojamas beveik visas išgertas preparatas, jo sisteminis prieinamumas didelis. Maistas ir vartojimo laikas įtakos išgerto vareniklino biologiniams prieinamumui įtakos nedaro.

Pasiskirstymas

Vareniklinas pasiskirsto audiniuose įskaitant smegenų. Menamas pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyros apykaitai - vidutiniškai 415 litrų (%CV = 50). Maža dalis vareniklino prisijungia prie plazmos baltymų (< 20%), nepriklausomai nuo amžiaus ir inkstų funkcijos. Vareniklinas prasiskverbia pro graužikų placentą ir patenka į pieną.

Biotransformacija

Tik labai maža dalis vareniklino metabolizuojama pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu, 92% nepakitusio preparato išsiskiria su šlapimu, o metabolitų pavidalu – mažiau nei 10%. Šlapime būna nesvarbių metabolitų, įskaitant vareniklino N karbamoilgliukuronidą ir hidroksivarenikliną. Kraujotakoje būna 91% su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų. Kraujotakoje būna nesvarbių metabolitų, įskaitant vareniklino N karbamoilgliukuronidą ir N gliukozilvarenikliną.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad vareniklinas neslopina citochromo P450 izofermentų (IC50 > 6400 ng/ml). Tirtas šių P450 izofermentų slopinimas: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4/5. Be to, tyrimai su žmogaus kepenų ląstelėmis *in vitro* rodo, kad vareniklinas nesužadina citochromo P450 1A2 ir 3A4 izofermentų. Todėl nesitikima, kad vareniklinas keistų medžiagų, kurių didelę dalį metabolizuoja citochromo P450 izofermentai, farmakokinetiką.

Eliminacija

Vareniklino pusinės eliminacijos laikas - maždaug 24 valandos. Vareniklinas eliminuojamas pro inkstus daugiausia glomerulų filtracijos, aktyvios sekrecija pro kanalėlius, organinių katijonų pernašos (OKT2) būdu (žr. 4.5 skyrių).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vienkartinė (0,1-3 mg) ar kartotinė (1-3 mg per parą) vareniklino dozių kinetika yra linijinė.

Farmakokinetika specialiųjų grupių pacientų organizme

Specialiųjų ir populiacijos farmakokinetikos tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingų vareniklino farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo amžiaus, rasės, lyties, rūkymo patirties ar kartu vartojamų vaistinių preparatų, nenustatyta.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kepenyse metabolizuojama tik maža vaistinio preparato dalis, taigi kepenų funkcijos sutrikimas vareniklino farmakokinetikos veikti neturėtų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Asmenų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme vareniklino farmakokinetika nepakito (kreatinino klirensas > 50 ml/min. ir ≤ 80 ml/min.). Ligonų, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir ≤ 50 ml/min.), organizme vareniklino ekspozicija padidėjo 1,5 karto, palyginti su asmenų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Ligonų, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), organizme vareniklino ekspozicija padidėjo 2,1 karto. Vareniklinas efektyviai pašalinamas dializės metu iš ligonių, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizmo (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Vareniklino farmakokinetika senyvų asmenų (65-75 metų), kurių inkstų funkcija normali, organizme buvo panaši į jaunų suaugusiųjų (žr. 4.2 skyrių). Apie senyvus ligonius, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.2 skyrių.

Vaikų ir paauglių populiacija

Buvo tirtos vienkartinės ir kartotinės vareniklino dozių farmakokinetinės savybės 12-17 metų vaikų ir paauglių (imtinai) organizme, kurios buvo maždaug proporcingos dozei, vartojant tiriamąsias paros dozes nuo 0,5 mg iki 2 mg ribose. Pusiausvyros apykaitos vareniklino sisteminė ekspozicija paauglių, kurių kūno masė buvo > 55 kg, organizme, įvertinta pagal $AUC_{(0-24)}$, buvo panaši į tokią pat dozę vartojančių suaugusiųjų populiacijos. Vartojant 0,5 mg dozę du kartus per parą, vidutinė pusiausvyros apykaitos vareniklino paros ekspozicija paauglių, kurių kūno masė buvo ≤ 55 kg, organizme buvo didesnė (maždaug 40 %), palyginti su nustatyta suaugusiųjų populiacijoje. Veiksmingumas ir saugumas jaunesnių kaip 18 metų vaikų ir paauglių populiacijoje neištirti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio poveikio ir toksinio poveikio vaisingumui bei vaisiaus raidai. Žiurkių patinams, 2 metus gavusiems vareniklino dozes, nustatytas su doze susijęs hibernomos (rudos spalvos riebalinis auglys) padidėjimas. Sumažėjo žiurkių, vaikinimosi laikotarpiu gavusių vareniklino, jauniklių vislumas ir sustiprėjo atsakas klausos dirgiklius (žr. 4.6 skyrių). Toks poveikis pasireiškė tik tokiu atveju, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo daug didesnė už maksimalią žmogaus organizme, taigi klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad vareniklinas sužadina, nors silpniau nei nikotinas. Klinikinių tyrimų su žmonėmis duomenimis, piktnaudžiavimo vareniklinu tikimybė maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

0,5 mg ir 1 mg tabletės

Mikrokristalinė celiuliozė

Kalcio-vandenilio fosfatas, bevandenis

Kroskarmelozės natrio druska

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

0,5 mg tabletė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Makrogolis 400

Triacetinas

1 mg tabletė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Indigokarmino aliuminio kraplakas (E132)

Makrogolis 400

Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinės plokštelės: 3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotė gydymui pradėti

PCTFE / PVC folijos lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija: viena 11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė ir antra – 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje.

PCTFE / PVC folijos lizdinės plokštelės, padegtos aliuminio folija: viena 11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė ir antra – 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė kartono dėžutėje.

PCTFE / PVC / lizdinės plokštelės su aliuminio folijos pamušalu, kurioje viena skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių, ir antra skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 28 x 1 mg plėvele dengtos tabletės, yra antrinėje sandarioje kortelės pakuotėje.

PVC lizdinės plokštelės su aliuminio folijos pamušalu, kurioje viena skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių, ir antra skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 x 1 mg plėvele dengtos tabletės, yra antrinėje sandarioje kortelės pakuotėje.

PVC lizdinės plokštelės su aliuminio folijos pamušalu, kurioje viena skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių, ir antra skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 x 1 mg plėvele dengtos tabletės, kartono dėžutėje.

PVC lizdinės plokštelės su aliuminio folijos pamušalu, kurioje viena skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių, ir antra skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 28 x 1 mg plėvele dengtos tabletės, yra antrinėje sandarioje kortelės pakuotėje.

Viena išorinė kartono dėžutė, kurioje yra:

PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, iš vienos pusės padengtos aliuminio folija: viena 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė ir antra – 28 x 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje bei PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, iš vienos pusės padengtos aliuminio folija, dviejose antrinėse karštuoju būdu hermetiškai uždarytose kortelės pakuotėse, kuriose yra po 56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių.

Viena išorinė kartono dėžutė, kurioje yra:

PVC lizdinės plokštelės, iš vienos pusės padengtos aliuminio folija: viena skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių, ir antra skaidri lizdinė plokštelė, kurioje yra 28 x 1 mg plėvele dengtos tabletės antrinėje karštu būdu hermetiškai uždarytoje kortelės pakuotėje bei PVC lizdinės plokštelės, iš vienos pusės padengtos aliuminio folija, dviejose antrinėse karštu būdu hermetiškai uždarytose kortelės pakuotėse, kuriose yra po 56 x 1 mg plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Pakuotė gydymui pradėti:

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. rugsėjo 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. birželio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS(-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai; kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą. Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Netaikoma

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Palaikomojo gydymo pakuotė

Dviejų 14 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių arba dviejų 28 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių karštu būdu hermetiškai uždarytos kortelės pakuotės vidinė ar išorinė etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg

Plėvele dengtos tabletės

Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Palaikomojo gydymo pakuotėje yra:

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skaičiai nuo 1 iki 14

Skaičiai nuo 1 iki 28

Saulės simbolis

Mėnulio simbolis

Jeigu pakuotė pažeista, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandarią

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CHAMPIX 0.5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

14 x 0,5 mg ir 28 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių karštu būdu
hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Palaikomojo gydymo pakuotė

Dviejų 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių arba dviejų 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių karštu būdu hermetiškai uždarytos kortelės pakuotės vidinė ir išorinė etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Palaikomojo gydymo pakuotėje yra:
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Skaičiai nuo 1 iki 14
Skaičiai nuo 1 iki 28
Saulės simbolis
Mėnulio simbolis

Jeigu pakuotė pažeista, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandarią

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

14 x 1 mg ir 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių karštu būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Palaikomojo gydymo pakuotė

Dviejų 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių arba keturių 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių arba aštuonių 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių arba dešimties 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
140 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Jeigu pakuotė pažeista, vartoti negalima.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija {numeris}

5. KITA

Saulės simbolis
Mėnulio simbolis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

2 savaitių pakuotė gydymui pradėti
Vienos 11 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės ir vienos 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždarytos kortelės pakuotės vidinė ir išorinė etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg arba 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pakuotėje gydymui pradėti yra:
Plėvele dengtos tabletės
11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pradžią – 1 diena
Pirma rūkymo nutraukimo diena paprastai turi būti nuo 8 iki 14 dienos.
Norėdami rūkymą nutraukti palaipsniui, žr. pakuotės lapelyje nurodytas dozavimo instrukcijas.

Pirma savaitė
Antra savaitė

Skaičiai nuo 1 iki 14
Saulės simbolis
Mėnulio simbolis

Jeigu pakuotė pažeista, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandariai
Tabletės nėra

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

11 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Pakuotė gydymui pradėti
Vienos 11 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės ir vienos 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg arba 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Jeigu pakuotė pažeista, vartoti negalima.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

11 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

Saulės simbolis
Mėnulio simbolis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

Saulės simbolis
Mėnulio simbolis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

4 savaitių pakuotė gydymui pradėti

Vienos lizdinės plokštelės, kurioje yra 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių, ir vienos 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždarytos kortelės pakuotės vidinė ir išorinė etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Plėvele dengtos tabletės

Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg arba 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 savaitių pakuotė gydymui pradėti

11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių

ir

42 x 1 mg plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pradžia – 1 diena

Pirma rūkymo nutraukimo diena paprastai turi būti nuo 8 iki 14 dienos.

Norėdami rūkymą nutraukti palaipsniui, žr. pakuotės lapelyje nurodytas dozavimo instrukcijas.

Pirma savaitė

Antra–ketvirta savaitės

Skaičiai nuo 1 iki 28

Saulės simbolis

Mėnulio simbolis

Jeigu pakuotė pažeista, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandariai

Tablečių nėra

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu
hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

12 savaičių pakuotė gydymui pradėti

Viena išorinė kartono dėžutė, kurioje yra:

1 x karštuoju būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė su 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių, 1 lizdinės plokštelės pakuotė su 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių bei 2 x karštuoju būdu hermetiškai uždarytos kortelių pakuotės po 2 lizdinių plokštelių pakuotes, kuriose yra po 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių, vidinė ir išorinė etiketė.

Su Mėlynuoju langeliu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Plėvele dengtos tabletės

Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg arba 1 mg vareniklino (tartrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

12 savaičių pakuotė gydymui pradėti,

kurioje yra:

11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių

ir

154 x 1 mg plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pradžia – 1 diena

Pirma rūkymo nutraukimo diena paprastai turi būti nuo 8 iki 14 dienos.

Norėdami rūkymą nutraukti palaipsniui, žr. pakuotės lapelyje nurodytas dozavimo instrukcijas.

Jeigu dėžutė buvo atidaryta, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandarią

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki mm/MMMM

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

4 savaičių pakuotė gydymui pradėti

Karštuoju būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė su 1 lizdinės plokštelės pakuote, kurioje yra 11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių, bei 1 lizdinės plokštelės pakuotė su 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių vidinė ir išorinė etiketė.

Be Mėlynojo langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Plėvele dengtos tabletės

Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg arba 1 mg vareniklino (tartrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 savaičių pakuotė gydymui pradėti, kurioje yra:

11 x 0,5 mg plėvele dengtų tablečių

ir

42 x 1 mg plėvele dengtos tabletės

Atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pradžia – 1 diena

Pirma rūkymo nutraukimo diena paprastai turi būti nuo 8 iki 14 dienos.

Norėdami rūkymą nutraukti palaipsniui, žr. pakuotės lapelyje nurodytas dozavimo instrukcijas.

Pirma savaitė

Antra–ketvirta savaitės

Skaičiai nuo 1 iki 28

Saulės simbolis

Mėnulio simbolis

Jeigu dėžutė buvo atidaryta, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandarią

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki mm/MMMM

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Netaikoma

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Netaikoma

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

11 x 0,5 mg ir 14 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu
hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki mm/MMMM

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki mm/MMMM

4. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Palaikomojo gydymo pakuotė

Karštuoju būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė su 2 lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra po 28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių, vidinė ir išorinė etiketė

Be Mėlynosios dėžutės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg

Plėvele dengtos tabletės

Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Palaikomojo gydymo pakuotė, kurioje yra

56 plėvele dengtos tabletės

Atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skaičiai nuo 1 iki 14

Skaičiai nuo 1 iki 28

Saulės simbolis

Mėnulio simbolis

Jeigu dėžutė buvo atidaryta, vartoti negalima.

Pakuotę laikyti sandarią

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki mm/MMMM

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Netaikoma

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Netaikoma

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

28 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės karštu būdu hermetiškai uždaryta kortelės pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Vareniklinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki mm/MMMM

4. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Didelio tankio polietileno (DTPE) 56 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių buteliuko pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tableteje yra 0,5 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/360/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriya {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CHAMPIX 0.5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Didelio tankio polietileno (DTPE) 56 x 0,5 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 0,5 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTOVAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/360/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriya {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Didelio tankio polietileno (DTPE) 56 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių buteliuko pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/360/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriya {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Didelio tankio polietileno (DTPE) 56 x 1 mg vareniklino plėvele dengtų tablečių buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CHAMPIX 1 mg
Plėvele dengtos tabletės
Vareniklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo emblema)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/360/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriya {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

CHAMPIX 1 mg plėvele dengtos tabletės

Vareniklinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CHAMPIX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CHAMPIX
3. Kaip vartoti CHAMPIX
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CHAMPIX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CHAMPIX ir kam jis vartojamas

CHAMPIX veiklioji medžiaga yra vareniklinas. CHAMPIX yra vaistas suaugusiesiems, padedantis mesti rūkyti.

CHAMPIX palengvina potraukio ir nutraukimo simptomus, kurių atsiranda, metus rūkyti.

CHAMPIX taip pat gali sumažinti malonumą, patiriamą rūkant, jeigu mėgintumėte rūkyti gydymo metu.

2. Kas žinotina prieš vartojant CHAMPIX

CHAMPIX vartoti negalima

- Jeigu yra alergija vareniklinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti CHAMPIX

Gauta pranešimų apie depresiją, mintis apie savižudybę, savižudišką elgesį ir bandymus žudyti, vartojant CHAMPIX. Jeigu vartojate CHAMPIX ir pasireiškia susijaudinimas, prislėgta nuotaika, atsiranda elgesio pokyčių, kurie Jums, Jūsų artimiesiems ar gydytojui kelia susirūpinimą, arba mąstote apie savižudybę arba pasireiškia savižudiškas elgesys, turite nutraukti CHAMPIX vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją, kad būtų įvertintas gydymas.

Poveikis, kurį sukelia rūkymo nutraukimas

Metus rūkyti, gydant ir negydant CHAMPIX, gali atsirasti kai kurių pokyčių Jūsų organizme ir pakisti kai kurių vaistų veikimas. Taigi kartais gali prireikti keisti kai kurių vaistų dozę. Išsamią informaciją žr. toliau esančiame skyrelyje „Kiti vaistai ir CHAMPIX“.

Kai kuriems žmonėms, vartojusiems šių vaistų ir nevartojusiems, rūkymo nutraukimas buvo susijęs su, mąstymo ar elgesio pokyčių, depresijos ir nerimo, rizikos padidėjimu ir gali būti susijęs su psichikos sutrikimų pablogėjimu. Jeigu anksčiau turėjote psichikos sutrikimų, turite apie tai pasakyti gydytojui.

Širdies simptomai

Širdies ar kraujagyslių (kardiovaskuliniai) sutrikimai pasireiškė pirmą kartą arba pasunkėjo visų pirma žmonėms, kurie jau turėjo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų. Jeigu gydantis CHAMPIX atsiranda kokių nors simptomų pokyčių, apie tai pasakykite gydytojui. Jeigu atsiranda širdies priepuolio arba insulto simptomų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Priepuoliai

Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami gydymą CHAMPIX, jeigu pasireiškė priepuoliai arba epilepsija. Kai kurie žmonės pranešė apie pasireiškusių priepuolių, gydantis CHAMPIX.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Nutraukite CHAMPIX vartojimą ir nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų požymių arba simptomų, galinčių reikšti sunkią alerginę reakciją: veido, lūpų, liežuvio, dantenu, gerklės arba kūno tinimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas.

Odos reakcijos

CHAMPIX vartojimu metu gauta pranešimų apie galimai gyvybei pavojingus odos bėrimus (Stivenso-Džonsono sindromą ir daugiaformę raudonę). Jeigu išbėrė odą dėmėmis arba oda ėmė luptis ir ant jos susidarė pūslių, turite nutraukti CHAMPIX vartojimą ir kreiptis skubiosios medicinos pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

CHAMPIX nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų amžiaus, nes vaisto saugumas ir veiksmingumas jiems dar nebuvo nustatytas.

Kiti vaistai ir CHAMPIX

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tam tikrais atvejais metus rūkyti (neatsižvelgiant į tai, ar vartojate CHAMPIX ar ne) gali prireikti keisti kitų vaistų dozę, pavyzdžiui, teofilino (vaistas kvėpavimo sutrikimams gydyti), varfarino (kraujo krešėjimą mažinantis vaistas) ir insulino (vaistas diabetui gydyti). Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu sergate sunkia inkstų liga, CHAMPIX nereikėtų vartoti kartu su cimetidinu (vaistas skrandžio sutrikimams gydyti), nes dėl to gali padidėti CHAMPIX kiekis kraujyje.

CHAMPIX vartojimas kartu su kitais vaistais priklausomybei nuo rūkymo gydyti

Pasitarkite su gydytoju prieš vartodami CHAMPIX kartu su kitais vaistais priklausomybei nuo rūkymo gydyti.

CHAMPIX vartojimas su maistu ir gėrimais

Gauti keli pranešimai dėl padidėjusio alkoholio intoksikacinio poveikio CHAMPIX vartojusiems pacientams, tačiau nežinoma, ar CHAMPIX iš tikrųjų sustiprina alkoholio sukeltą intoksikaciją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumo metu patartina vengti vartoti CHAMPIX. Pasitarkite su gydytoju, jeigu ketinate pastoti.

CHAMPIX gali prasiskverbti į motinos pieną, nors tokių tyrimų neatlikta. Prieš vartojant CHAMPIX, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CHAMPIX gali būti susijęs su galvos svaigimu, mieguistumu ir trumpalaikiu sąmonės praradimu. Vairuoti, valdyti mechanizmų ar atlikti kitą pavojingą veiklą negalima tol, kol nežinote, kaip vaistas veikia Jūsų gebėjimus.

3. Kaip vartoti CHAMPIX

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tikimybė, kad mesite rūkyti yra didesnė, jeigu esate apsisprendęs. Gydytojas ar vaistininkas patars, parems ir suteiks daugiau informacijos, kuri padės sėkmingai mesti rūkyti.

Prieš pradėdamas CHAMPIX kursą, paprastai turite numatyti, kurią dieną antrą gydymo savaitę (tarp 8 ir 14 dienos) norite mesti rūkyti. Jeigu nenorite arba negalite mesti rūkyti per 2 savaites, galite pasirinkti kitą rūkymo metimo datą per 5 savaitių laikotarpį nuo gydymo pradžios. Kad nepamirštumėte, šią datą užrašykite ant pakuotės.

Tiekiamos baltos (0,5 mg) ir žydros (1 mg) CHAMPIX tabletės. Paprastai gydymas pradėdamas baltomis tabletėmis, o vėliau reikia vartoti žydrąsias. Žr. toliau esantį įprasto dozavimo planą, pagal kurį vaistas turi būti vartojamas nuo pirmos dienos.

1 savaitė	Dozė
1-3 dienos	Nuo pirmos iki trečios dienos reikia išgerti po vieną baltą CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtą tabletę vieną kartą per parą.
4-7 dienos	Nuo ketvirtos iki septintos dienos reikia išgerti po vieną baltą CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą, vieną - ryte, kitą – vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.
2 savaitė	
8-14 dienos	Nuo aštuntos iki keturioliktos dienos reikia išgerti po vieną šviesiai melsvą CHAMPIX 1 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą, vieną - ryte, kitą – vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.
3-12 savaitė	
15 diena - gydymo pabaiga	Nuo penkioliktos dienos iki gydymo pabaigos reikia išgerti po vieną šviesiai melsvą CHAMPIX 1 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą, vieną - ryte, kitą – vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.

Jeigu metėte rūkyti, po 12 gydymo savaitių gydytojas gali rekomenduoti tęsti gydymą CHAMPIX papildomas 12 savaitių ir vartoti po vieną CHAMPIX 1 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą, kad vėl nepradėtumėte rūkyti.

Jeigu negalite arba nenorite mesti rūkyti iškart, turėtumėte per pirmąsias 12 gydymo savaitių sumažinti rūkymų kiekį ir mesti rūkyti šio gydymo laikotarpio pabaigoje. Po to turėtumėte dar 12 savaitių vartoti po vieną CHAMPIX 1 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą, todėl iš viso turėtumėte gydytis 24 savaites.

Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis, kurio netoleruojate, gydytojas gali laikinai arba visam laikui sumažinti dozę iki 0,5 mg du kartus per parą.

Jeigu sergate inkstų liga, pasakykite gydytojui prieš vartodami CHAMPIX. Jums gali prireikti vartoti mažesnę vaisto dozę.

Champix skirtas vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą užgeriant vandeniu, tabletes galima vartoti su maistu arba be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę CHAMPIX dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau CHAMPIX, nei skyrė gydytojas, nedelsdamas kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi pasiimkite tablečių pakuotę.

Pamiršus pavartoti CHAMPIX

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Labai svarbu, kad gertumėte CHAMPIX reguliariai, kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Praleidus dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite. Jeigu iki tolesnės dozės vartojimo laiko liko 3–4 valandos, pamirštos tabletės negerkite.

Nustojus vartoti CHAMPIX

Klinikiniai tyrimai parodė, kad geriant visas dozes reikiamu laiku rekomenduojamą laikotarpį taip, kaip aprašyta anksčiau, tikimybė, kad mesite rūkyti didesnė. Taigi labai svarbu, kad gertumėte CHAMPIX pagal nurodymus anksčiau pavaizduotoje lentelėje tol, kol gydytojas nurodys baigti gydymą.

Gydantis priklausomybę nuo rūkymo vaistais, rizika vėl pradėti rūkyti laikotarpiu iškart po gydymo baigimo gali padidėti. Nutraukus CHAMPIX vartojimą gali kurį laiką padidėti dirglumas, potraukis užsirūkyti, kilti depresija ir (arba) miego sutrikimų. Gydytojas gali nuspręsti mažinti CHAMPIX dozę laipsniškai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Metus rūkyti gali pasireikšti įvairių simptomų, neatsižvelgiant į tai, buvo taikomas gydymas vaistais ar ne. Tai gali būti nuotaikos pokyčiai (pvz., prislėgta nuotaika, dirglumas, nusivylimas arba nerimas), mieguistumas, negalėjimas susikaupti, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis ir apetito sustiprėjimas arba kūno masės padidėjimas.

Turite žinoti apie sunkių neuropsichinių simptomų pasireiškimo galimybę. Tai gali būti neįprastas susijaudinimas (ažitacija), prislėgta nuotaika (depresija) arba elgsenos pasikeitimai mėginant mesti rūkyti su arba be CHAMPIX. Jeigu pasireiškia tokių simptomų, turite kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Žmonėms, mėginusiems mesti rūkyti vartojant CHAMPIX, pasireiškė šis sunkus nedažnas arba retas šalutinis poveikis: priepuolis, insultas, širdies smūgis (miokardo infarktas), mintys apie savižudybę, realybės pojūčio praradimas arba negebėjimas blaiviai mąstyti ar priimti sprendimus (psichozė),

mąstymo arba elgsenos pokyčiai (pvz., agresyvumas ir nenormalus elgesys). Taip pat gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, įskaitant daugiaformę raudonę (tam tikro tipo bėrimą dėmėmis) bei Stivenso ir Džonsono sindromą (sunkią ligą, pasireiškiančią pūslėmis ant odos, burnoje, apie akis arba lyties organų srityje) ir sunkias alergines reakcijas, įskaitant angioneurozinę edemą (veido, burnos arba gerklės tinimą).

- Labai dažnas: pasireiškė dažniau kaip 1 žmogui iš 10
 - Nosiaryklės uždegimas, nenormalūs sapnai, miego sutrikimai, galvos skausmas.
 - Pykinimas.
- Dažnas: pasireiškė ne dažniau kaip 1 žmogui iš 10:
 - Plaučių infekcija, sinusų uždegimas.
 - Svorio padidėjimas, apetito sumažėjimas, apetito padidėjimas.
 - Mieguistumas, galvos svaigimas, skonio pojūčio pokyčiai.
 - Dusulys, kosulys.
 - Rėmuo, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, išsipūtimo pojūtis, pilvo skausmas, dantų skausmas, virškinimo sutrikimas, vidurių pūtimas, burnos džiūvimas.
 - Bėrimas, niežulys.
 - Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas.
 - Krūtinės skausmas, nuovargis.
- Nedažnas: pasireiškė ne dažniau kaip 1 žmogui iš 100
 - Grybelinė infekcija, virusinė infekcija.
 - Panikos jausmas, negalėjimas mąstyti, nerimastingumas, nuotaikų kaita, depresija, nerimas, haliucinacijos, lytinio potraukio pokyčiai.
 - Traukuliai, drebulys, vangumas, lytėjimo pojūčio susilpnėjimas.
 - Konjunktyvitas, akių skausmas.
 - Ūžimas ausyse.
 - Krūtinės angina, dažnas širdies plakimas, perplakimai, padidėjęs pulsas.
 - Kraujospūdžio padidėjimas, karščio pylimas.
 - Nosiaryklės ir sinusų uždegimas, nosies, gerklės ir krūtinės paburkimas, užkimimas, šienligė, gerklės dirginimas, sinusų paburkimas, dėl per didelio nosies išskyrių kiekio atsirandantis kosulys, varvanti nosis.
 - Šviežias kraujas išmatose, skrandžio sudirginimas, tuštinimosi pokyčiai, raugėjimas, burnos opos, dantenu skausmas.
 - Odos paraudimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas, prakaitavimas naktį.
 - Raumenų spazmai, krūtinės ląstos skausmas.
 - Per daug dažnas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis naktį.
 - Mėnesinių pagausėjimas.
 - Diskomfortas krūtinėje, panašus į gripą negalavimas, karščiavimas, silpnumas ar bloga savijauta.
 - Didelis cukraus kiekis kraujyje.
 - Širdies smūgis.
 - Mintys apie savižudybę.
 - Mąstymo arba elgsenos pokyčiai (pvz., agresyvumas).
- Retas: gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių
 - Pernelyg didelis troškulys.
 - Bloga savijauta arba liūdesys, lėtas mąstymas.
 - Insultas.
 - Raumenų įtampos padidėjimas, kalbos sutrikimas, koordinacijos sutrikimas, lytėjimo pojūčio susilpnėjimas, miego ritmo pokyčiai.

- Regos sutrikimas, akių obuolių spalvos pokytis, vyzdžių išsiplėtimas, jautrumas šviesai, trumparegystė, akių ašarojimas.
 - Nereguliarus širdies ritmas arba širdies ritmo sutrikimai.
 - Gerklės skausmas, knarkimas.
 - Vėmimas krauju, nenormalus tuštinimasis, liežuvio apnašos.
 - Sąnarių sąstingis, šonkaulių skausmas.
 - Gliukozė šlapime, padidėjęs šlapimo kiekis ir padažnėjęs šlapinimasis.
 - Išskyros iš makšties, lytinės potencijos pokyčiai.
 - Šalčio pojūtis, cistos.
 - Diabetas.
 - Vaikščiojimas per miegus.
 - Realybės pojūčio praradimas ir negebėjimas blaiviai mąstyti arba priimti sprendimus (psichozė).
 - Neįprastas elgesys.
 - Sunkios odos reakcijos, įskaitant daugiaformę raudonę (tam tikro tipo bėrimą dėmėmis) bei Stivenso ir Džonsono sindromą (sunkią ligą, pasireiškiančią pūslėmis ant odos, burnoje, apie akis arba lyties organų srityje).
 - Sunkios alerginės reakcijos, įskaitant angioneurozinę edemą (veido, burnos arba gerklės tinimą).
- Dažnis nežinomas
 - Trumpalaikis sąmonės praradimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CHAMPIX

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar kortelės pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės: laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliukai: šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CHAMPIX sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vareniklinas.
- Vienoje 0,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg vareniklino (tartrato pavidalu).
- Vienoje 1 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg vareniklino (tartrato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos:

CHAMPIX 0,5 mg ir 1 mg tablečių branduolys
Mikrokristalinė celiuliozė Kalcio-vandenilio fosfatas, bevandenis Kroskarmelozės natrio druska Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis Magnio stearatas

CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtų tablečių plėvelė
Hipromeliozė Titano dioksidas (E 171) Makrogolis 400 Triacetinas

CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių plėvelė
Hipromeliozė Titano dioksidas (E 171) Makrogolis 400 Indigokarmino aliuminio kraplakas E 132 Triacetinas

CHAMPIX išvaizda ir kiekis pakuotėje

- CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos tabletės su užrašu „Pfizer“ vienoje pusėje ir „CHX 0.5“ kitoje.
- CHAMPIX 1 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėšvos, kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos tabletės su užrašu „Pfizer“ vienoje pusėje ir „CHX 1.0“ kitoje.

Tiekiamos tokios CHAMPIX pakuotės:

- 2 lizdinių plokštelių pakuotė gydymui pradėti: viena 11 x CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė ir viena 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė kortelės pakuotėje;
- 2 lizdinių plokštelių pakuotė gydymui pradėti: viena 11 x CHAMPIX 0,5 mg ir 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė ir viena 28 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtos tabletės kortelės pakuotėje;
- Pakuotė gydymui pradėti išorinėje kartono dėžutėje, kurioje yra viena pakuotė su 1 skaidria 11 x CHAMPIX 0,5 mg ir 14 x 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdine plokštele bei 1 skaidria 28 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdine plokštele kortelės pakuotėje ir dvi pakuotės, kuriose yra po 2 skaidrias lizdines plokšteles po 28 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių kortelės pakuotėje.
- 2 skaidrios 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kortelės pakuotėje;
- 2 skaidrios 28 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kortelės pakuotėje;
- 2 skaidrios 14 x CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kortelės pakuotėje;
- 2 skaidrios 28 x CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kortelės pakuotėje;
- 2 lizdinių plokštelių pakuotė gydymui pradėti: viena 11 x CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė ir viena 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių skaidri lizdinė plokštelė kartono dėžutėje;

- 2 skaidrios 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kartono dėžutėje;
- 4 skaidrios 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kartono dėžutėje.
- 8 skaidrios 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės palaikomajam gydymui kartono dėžutėje.
- 10 skaidrių 14 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių palaikomajam gydymui kartono dėžutėje.
- 56 x CHAMPIX 1 mg plėvele dengtų tablečių balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų neatidaromu uždoriu ir apsaugine plėvele kartono dėžutėje.
- 56 x CHAMPIX 0,5 mg plėvele dengtų tablečių balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų neatidaromu uždoriu ir apsaugine plėvele kartono dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.