

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg vareniklīna (Vareniclinum) (tartrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete, 4 mm x 8 mm.

Baltas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “CHX 0.5”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CHAMPIX ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem kā līdzeklis smēķēšanas atmešanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā vareniklīna deva ir 1 mg divas reizes dienā pēc tam, kad 1 nedēļu veikta devas titrēšana, kā norādīts tabulā

1.–3. dienā	0,5 mg vienu reizi dienā
4.–7. dienā	0,5 mg divas reizes dienā
No 8. dienas līdz terapijas beigām	1 mg divas reizes dienā

Pacientam jānosaka diena, no kuras viņš vairs nesmēķēs. CHAMPIX parasti jāsāk lietot 1–2 nedēļas pirms šī datuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CHAMPIX jālieto 12 nedēļas.

Lai uzturētu abstinenci pacientiem, kuri 12. nedēļas beigās ir sekmīgi atmetuši smēķēšanu, var apsvērt vēl viena 12 nedēļas ilga CHAMPIX kursa pa 1 mg divas reizes dienā nozīmēšanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smēķēšanas pakāpenisku atmešanu, lietojot CHAMPIX, var apsvērt pacientiem, kuri nespēj vai nevēlas atmet smēķēšanu uzreiz. Pacientiem ir jāsamazina smēķēšanas biežums terapijas pirmo 12 nedēļu laikā un pilnībā jāatmet smēķēšana terapijas beigās. Pēc tam pacientiem vēl 12 nedēļas jāturpina lietot CHAMPIX - kas kopā veidos 24 terapijas nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir motivācija atmet smēķēšanu, bet tas nav izdevies iepriekšējā CHAMPIX terapijas kursa laikā vai arī ir bijis recidīvs, var palīdzēt vēl viens atmešanas mēģinājums, lietojot CHAMPIX (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri nepanes CHAMPIX nevēlamās blakusparādības, devu var uz laiku vai pastāvīgi samazināt līdz 0,5 mg divas reizes dienā.

Smēķēšanas atmešanas terapijā risks atsākt smēķēšanu ir lielāks tūlīt pēc terapijas beigām. Pacientiem, kuriem smēķēšanas atsākšanas risks ir liels, var nozīmēt pakāpenisku devas samazināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā gados vecākiem cilvēkiem mēdz pavājināties nieru darbība, parakstot šīs zāles, jāņem vērā pacienta nieru stāvoklis.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas pakāpes (kreatinīna klīrenss >50 ml/min un ≤ 80 ml/min) vai mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min un ≤ 50 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar mērenas pakāpes nieru mazspēju, kuriem rodas neizturamas blakusparādības, devu var samazināt līdz 1 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ieteicamā CHAMPIX deva ir 1 mg vienu reizi dienā. Pirmajās trīs terapijas dienās lieto 0,5 mg vienu reizi dienā, un pēc tam devu palielina līdz 1 mg vienu reizi dienā. Tā kā nav pietiekamas klīniskas pieredzes par CHAMPIX lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, šādiem pacientiem ārstēšanu ar CHAMPIX nerekomendē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

CHAMPIX drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

CHAMPIX tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai, tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. CHAMPIX var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smēķēšanas atmešanas efekts

Fizioloģiskās pārmaiņas, atmetot smēķēšanu ar CHAMPIX lietošanu vai bez tās, var mainīt dažu zāļu farmakokinētiku vai farmakodinamiku, tādēļ var būt nepieciešama to devas pielāgošana (piemēram, teofilīns, varfarīns un insulīns). Tā kā smēķēšana inducē CYP1A2, atmetot smēķēšanu, var pieaugt CYP1A2 substrātu līmenis plazmā.

Neiropsihiskie simptomi

Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri mēģina atmet smēķēšanu, lietojot CHAMPIX, novērotas izmaiņas uzvedībā vai domāšanā, trauksme, psihoze, garastāvokļa svārstības, agresīva uzvedība, depresija, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības mēģinājums.

Tika veikts apjomīgs randomizēts, dubultmaskēts, placebo un aktīvi kontrolēts pētījums, kurā nopietnu neiropsihisku gadījumu risks tika salīdzināts pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiski

traucējumi, ar pacientiem, kuriem to nebija, un kuri ārstēšanā pret smēķēšanu lietoja vareniklīnu, bupropionu, nikotīna aizstājējterapijas (NAT) plāksterus vai placebo. Primārais drošuma kritērijs bija neiropsihisko nevēlamo blakusparādību kopums, par kurām tika ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Primāros mērķa kritērijus salīdzinot ar placebo, vareniklīna lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiski traucējumi, un pacientiem, kuriem to nebija, netika saistīta ar paaugstinātu nopietnu neiropsihisku nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu **Farmakodinamiskās īpašības** — *Pētījumi pacientiem ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē*).

Nomākts garastāvoklis, kas retos gadījumos noved pie domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājuma, var būt nikotīna lietošanas pārtraukšanas simptoms.

Medicīnas speciālistiem jābūt informētam par nopietnu depresīvu simptomu rašanās iespējamību pacientiem, kuri mēģina atmet smēķēšanu, neatkarīgi no tā, vai viņi ārstējas pret to vai nē. Ja vareniklīna lietošanas laikā rodas nopietni depresīvi simptomi, pacientiem nekavējoties jāpārtrauc lietot vareniklīnu un jāsaazinās ar veselības aprūpes speciālistu, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanās procesu.

Pacienti ar psihisku slimību anamnēzē

Smēķēšanas pārtraukšana, izmantojot farmakoterapiju vai bez tās, var būt saistīta ar psihiskas slimības (piem., depresijas) saasināšanos.

CHAMPIX smēķēšanas atmešanas pētījumos iegūti dati par pacientiem ar psihiskām slimībām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smēķēšanas atmešanas klīniskajā pētījumā par neiropsihiskām nevēlamām blakusparādībām biežāk tika ziņots par pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiskas slimības, salīdzinot ar pacientiem, kuriem anamnēzē to nebija, neatkarīgi no izmantotās terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar psihisku slimību anamnēzē jāpievērš īpaša uzmanība, un šie pacienti attiecīgi jāinformē.

Krampji

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par krampjiem ar CHAMPIX ārstētiem pacientiem ar vai bez krampju lēkmēm anamnēzē. CHAMPIX jālieto piesardzīgi pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem stāvokļiem, kas pazemina krampju sliekšni.

Terapijas pārtraukšana

Pēc terapijas beigām, pārtraucot lietot CHAMPIX līdz pat 3 % lietotāju novēroja paaugstinātu uzbudināmību, vēlēšanos smēķēt, depresiju un/vai bezmiegu. Ārstam par to attiecīgi jāinformē pacients un jāpārrunā iespējamā devas samazināšanas nepieciešamība.

Kardiovaskulāri notikumi

Pacientiem, kuri lieto CHAMPIX, nepieciešams norādīt uz nepieciešamību ziņot savam ārstam par jaunu kardiovaskulāru simptomu rašanos vai esošo pasliktināšanos, kā arī nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja parādās miokarda infarkta vai insulta pazīmes un simptomi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas pacientiem, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, tika novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot angioedēmu. Klīniskie simptomi ietvēra sejas, mutes dobuma (mēles, lūpu un smaganu), kakla (rīkles un balsenes) un ekstremitāšu tūsku. Reti saņemti ziņojumi par dzīvībai bīstamu angioedēmu, kas prasa neatliekamu medicīnisko palīdzību smagu elpošanas

traucējumu dēļ. Pacienti pie šādu simptomu parādīšanās jāpārtrauc vareniklīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Ādas reakcijas

Tāpat pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas pacientiem, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, reti tika novērotas smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu. Tā kā šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas, pacientiem jāpārtrauc vareniklīna lietošana pie pirmām izsitumu vai ādas reakcijas pazīmēm un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Spriežot pēc vareniklīna īpašībām un līdzšinējās klīniskās pieredzes, CHAMPIX nepiemīt klīniski būtiska mijiedarbība ar citām zālēm. Netiek ieteikts pielāgot CHAMPIX vai tālāk minēto zāļu devas, ja tos lieto kombinācijā ar CHAMPIX.

In vitro pētījumi neliecina, ka vareniklīns varētu mainīt citohroma P450 enzīmu primāri metabolizēto savienojumu farmakokinētiku.

Turklāt metabolisma ceļā izvadās tikai 10 % vareniklīna, tāpēc maz ticams, ka aktīvās vielas, kuras ietekmē citohroma P450 sistēmu, varētu mainīt vareniklīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tāpēc CHAMPIX devas pielāgošana nav nepieciešama.

In vitro pētījumi rāda, ka vareniklīns terapeitiskās koncentrācijās cilvēkam nekavē nieru transportproteīnus. Tādēļ nav sagaidāms, ka vareniklīns varētu ietekmēt aktīvās vielas, kuras izdalās renālās sekrēcijas ceļā (piemēram, metformīns; skatīt tālāk).

Metformīns

Vareniklīns neietekmēja metformīna farmakokinētiku. Arī metformīns nemainīja vareniklīna farmakokinētiku.

Cimetidīns

Cimetidīna lietošana vienlaicīgi ar vareniklīnu palielināja vareniklīna sistēmisko ekspozīciju par 29 %, jo samazinājās vareniklīna renālais klīrenss. Pacienti ar normālu nieru funkciju un pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes nieru mazspēju, vienlaicīgi lietojot cimetidīnu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar smagas pakāpes nieru mazspēju cimetidīnu un vareniklīnu nedrīkst kombinēt.

Digoksīns

Vareniklīns nemainīja digoksīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku.

Varfarīns

Vareniklīns nemainīja varfarīna farmakokinētiku. Protrombīna laiks (INR) vareniklīna ietekmē nemainījās. Smēķēšanas atmešana kā tāda var radīt varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alkohols

Pieejami ierobežoti klīniskie rezultāti attiecībā par iespējamo alkohola mijiedarbību ar vareniklīnu. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas alkohola intoksikācijas iedarbības gadījumiem ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem. Cēloņsakarība starp šiem gadījumiem un vareniklīna lietošanu nav pierādīta.

Lietošana kombinācijā ar citiem līdzekļiem, kas atvieglo smēķēšanas atmešanu

Bupropions

Vareniklīns nemainīja bupropiona līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku.

Nikotīna aizstājējterapija (NAT)

Smēķētājiem, kuri 12 dienas lietoja vareniklīnu un transdermālu NAT, izmērot asinsspiedienu pētījuma pēdējā dienā, konstatēts statistiski nozīmīgs vidējā sistoliskā spiediena kritums (vidēji 2,6 mmHg). Šajā pētījumā pacientiem, kuri saņēma kombinēto terapiju, slikta dūša, galvassāpes, vemšana, reibonis, dispepsija un nespēks novērots biežāk nekā pacientiem, kuri lietoja tikai NAT.

CHAMPIX drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citiem līdzekļiem, kas atvieglo smēķēšanas atmešanu, nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Saskaņā ar mērenu daudzumu datu par vareniklīna lietošanu grūtniecēm netika novērotas nekādas malformācijas vai augļa/jaundzimušā toksicitāte (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā sievietēm grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no vareniklīna lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vareniklīns izdalās mātes pienā cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka vareniklīns izdalās pienā. Par bērna barošanas ar krūti turpināšanu/ pārtraukšanu vai CHAMPIX lietošanas turpināšanu/ pārtraukšanu jāizšķiras, ņemot vērā ieguvumu bērnam, turpinot barošanu ar krūti, un ieguvumu mātei no CHAMPIX terapijas.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniski dati par vareniklīna ietekmi uz fertilitāti.

Balstoties uz preklīniskajiem standarta fertilitātes pētījumiem žurku mātītēm un tēviņiem, netika atklāts iespējamais kaitējums cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CHAMPIX maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. CHAMPIX var izraisīt reiboni, miegainību un pārejošu samaņas zudumu, tādējādi ietekmējot spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem iesaka nevadīt transportlīdzekļi, nestrādāt ar sarežģītām iekārtām vai iesaistīties citās, potenciāli bīstamās darbībās, kamēr nav skaidrs, vai šīs zāles ietekmē spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smēķēšanas atmešana neatkarīgi no tā, vai tiek vai netiek lietoti medikamenti atmešanas atvieglošanai, saistās ar dažādiem simptomiem. Pacientiem, kas cenšas atmet smēķēšanu, novērots, piemēram, disforisks vai depresīvs noskaņojums, bezmiegs, aizkaitināmība, neapmierinātība vai dusmas, trauksme, grūtības koncentrēties, nemiers, palēnināta sirdsdarbība, ēstgribas pastiprināšanās vai ķermeņa masas palielināšanās. Nav mēģināts, plānojot pētījumu vai analizējot CHAMPIX pētījumu rezultātus, nodalīt blakusparādības, kas saistāmas ar pētāmā preparāta lietošanu, no blakusparādībām, kuras varētu būt saistītas ar atturēšanos no nikotīna. Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts ir iegūts,

izvērtējot datus no pirmsreģistrācijas 2.–3. fāzes pētījumiem, un atjaunināts, apkopojot datus no 18 placebo kontrolētiem pirmsreģistrācijas un pēcreģistrācijas pētījumiem, kuros bija iekļauti aptuveni 5000 pacienti, kuri saņēma vareniklīnu.

Pacientiem, kuri pēc sākotnējā titrēšanas perioda saņēma ieteikto 1 mg devu divas reizes dienā, visbiežāk novērotā blakusparādība bija slikta dūša (28,6 %). Lielākajā daļā gadījumu slikta dūša parādījās pašā ārstēšanās sākumā, bija viegla vai mēreni izteikta un reti kļuva par iemeslu ārstēšanās pārtraukšanai.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulā norādītas visas blakusparādības, kas novērotas biežāk nekā placebo grupā. Tās sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Nazofaringīts
Bieži	Bronhīts, sinusīts
Retāk	Sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Samazināts trombocītu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Palielināta ķermeņa masa, pavājināta ēstgriba, pastiprināta ēstgriba
Retāk	Hiperglikēmija
Reti	Cukura diabēts, polidipsija
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Murgaini sapņi, bezmiegs
Retāk	Domas par pašnāvību, agresija, panikas reakcija, domāšanas traucējumi, nemiers, garastāvokļa svārstības, depresija*, trauksme*, halucinācijas*, pastiprināts libido, pavājināts libido
Reti	Psihoze, mēnessērdzība, izmainīta uzvedība, disforija, palēnināta domāšana
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība, reibonis, izmainīta garšas sajūta
Retāk	Krampji, tremors, letarģija, hipoestēzija
Reti	Insults, hipertoniya, dizartriya, koordinācijas traucējumi, samazināta garšas sajūta, diennakts miega ritma traucējumi
Nav zināmi	Pārejošs samaņas zudums
Acu bojājumi	
Retāk	Konjunktivīts, sāpes acīs
Reti	Skotoma, sklēras krāsas maiņa, midriāze, fotofobija, miopija, acu asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Miokarda infarkts, stenokardija, tahikardija, sirdsklauves, paātrināta sirds darbība
Reti	Ātriju fibrilācija, ST segmenta depresija elektrokardiogrammā, T viļņa amplitūdas samazināšanās elektrokardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināts asinsspiediens, karstuma viļņi

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa, klepus
Retāk	Augšējo elpceļu infekcijas, aizlikti elpceļi, disfonija, alerģisks rinīts, kakla kairinājums, deguna blakusdobumu gļotādas pietūkums, postnazālā klepus sindroms, iesnas
Reti	Sāpes balsenē, krākšana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Bieži	Gastroezofageālā refluksa slimība, vemšana, aizcietējums, caureja, vēdera uzpūšanās, vēdera sāpes, zobu sāpes, dispepsija, flatulence, sausa mute
Retāk	Asiņaini izkārnījumi, gastrīts, ierastās vēdera izejas maiņa, atraugas, aftozs stomatīts, sāpīgas smaganas
Reti	Asiņu vemšana, izmainīti izkārnījumi, aplikta mēle
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi, nieze
Retāk	Eritēma, pinnes, pastiprināta svīšana, nakts svīšana
Reti	Smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu, angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, muguras sāpes
Retāk	Muskuļu spazmas, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes
Reti	Locītavu stīvums, kostohondrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Polakiūrija, niktūrija
Reti	Glikozūrija, poliūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Menorāģija
Reti	Izdalījumi no maksts, seksuāla disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Sāpes krūtīs, nespēks
Retāk	Diskomforts krūtīs, gripai līdzīgi simptomi, drudzis, astēnija, savārgums
Reti	Salšana, cista
Izmeklējumi	
Bieži	Patoloģiski aknu funkcionālie testi
Reti	Izmaiņas spermas analīzēs, palielināts C reaktīvā proteīna daudzums, samazināts kalcija daudzums asinīs
* Blakusparādību biežums tiek noteikts no pēcreģistrācijas novērojuma kohorta pētījuma.	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pirmsreģistrācijas klīniskos pētījumos nav novērots neviens pārdozēšanas gadījums.

Pārdozēšanas gadījumā pēc vajadzības jāveic standarta pasākumi orgānu funkciju uzturēšanai.

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vareniklīns izdalās hemodialīzes ceļā (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr nav pieredzes hemodialīzes izmantošanā vareniklīna pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas zāles nervu sistēmas ārstēšanai; zāles atkarības ārstēšanai, zāles nikotīnkarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BA03

Darbības mehānisms

Vareniklīns ar augstu afinitāti un izteiktu selektivitāti saistās pie $\alpha 4\beta 2$ neironāliem nikotīnjutīgiem acetilholīna receptoriem, kur tas darbojas kā parciāls agonists – viela, kam vienlaicīgi piemīt gan agonista aktivitāte ar zemāku endogēno aktivitāti nekā nikotīnam, gan antagonista īpašības nikotīna klātbūtnē.

Elektrofizioloģiskos pētījumos *in vitro* un neiroķīmiskos pētījumos *in vivo* noskaidrots, ka vareniklīns saistās pie $\alpha 4\beta 2$ neironāliem nikotīnjutīgiem acetilholīna receptoriem un aktivē šos receptorus, taču daudz mazākā mērā nekā nikotīns. Nikotīns cilvēkam saistās ar $\alpha 4\beta 2$ receptora nAChR struktūru, pret kuru vareniklīnam ir daudz augstāka afinitāte. Tādējādi vareniklīns var efektīvi bloķēt nikotīna spēju pilnībā aktivēt $\alpha 4\beta 2$ receptorus un mezolimbisko dopamīna sistēmu, proti, neironālos mehānismus, kuri ir pamatā tieksmei uzsmēķēt un tās radītai labsajūtai. Vareniklīns darbojas izteikti selektīvi un saistās ar receptora $\alpha 4\beta 2$ apakštipu ($K_i=0,15$ nM) daudz aktīvāk nekā ar citiem izplatītiem nikotīnjutīgiem receptoriem ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3400$ nM) vai citiem receptoriem un pārnēsējiem ($K_i > 1$ μ M, izņemot 5-HT₃ receptorus: $K_i=350$ nM).

Farmakodinamiskā iedarbība

CHAMPIX efektivitāti smēķēšanas atmešanā nosaka vareniklīna parciāli agonistiskā ietekme uz $\alpha 4\beta 2$ nikotīnjutīgo receptoru, radot efektu, kas ir pietiekams tieksmes un abstinences simptomu atvieglošanai (darbojas kā agonists), vienlaikus vareniklīns samazina nikotīna saistīšanos ar $\alpha 4\beta 2$, tādējādi neļaujot smēķēšanas laikā rasties atalgojošiem un pastiprinošiem efektiem (darbojas kā antagonists).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Smēķēšanas atmešanas terapijas ir sekmīgākas pacientiem, kuri ir motivēti atmet smēķēšanu un kuri saņem papildu konsultācijas un atbalstu.

CHAMPIX efektivitāte smēķēšanas atmešanā pierādīta 3 klīniskos pētījumos hroniskiem smēķētājiem (≥ 10 cigaretes dienā). Divi tūkstoši seši simti deviņpadsmit (2619) pacienti saņēma CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā (ar devas titrēšanu ārstēšanās pirmajā nedēļā), 669 pacienti saņēma bupropionu pa 150 mg divas reizes dienā (tāpat ar devas titrēšanu), un 684 pacienti saņēma placebo.

Salīdzinošie klīniskie pētījumi

Divos identiskos, dubultmaskētos, prospektīvos klīniskos pētījumos tika salīdzināta CHAMPIX (1 mg divas reizes dienā), bupropiona ilgstošās darbības tablešu (150 mg divas reizes dienā) un placebo efektivitāte smēķēšanas atmešanā. Abi pētījumi ilga 52 nedēļas - 12 nedēļas pacienti saņēma ārstēšanu, kurai sekoja 40 nedēļas ilga fāze bez ārstēšanās.

Primārais gala iznākuma rezultāts abos pētījumos bija oglekļa monoksīda (CO) rādījums un 4 nedēļu ilga – no 9. līdz 12. pētījuma nedēļai – pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (4W-CQR – 4-week continuous quit rate). Pēc galvenā gala iznākuma rezultāta CHAMPIX statistiski pārliecinoši bija pārraks par bupropionu un placebo.

Pēc 40 nedēļu ilgās nemedikamentozās fāzes abos pētījumos par vadošo sekundāro gala iznākuma rezultātu izmantots stabilas abstinences rādītājs (CA – *Continuous Abstinence Rate*) pētījuma 52. nedēļā. CA definēts kā ārstēto pacientu daļa, kuri no 9. līdz 52. nedēļai nemaz nav smēķējuši (pat ne reizi nav ievilkuši dūmu) un kuru izelpā CO nepārsniedza 10 ppm. Pirmā un otrā pētījumā iegūtie 4W-CQR (no 9. līdz 12. nedēļai) un CA (no 9. līdz 52. nedēļai) rezultāti atspoguļoti tabulā.

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

Pacientu ziņotie smēķēšanas efekti – tieksme pēc nikotīna, atcelšanas simptomi un pastiprinājums
Abu pētījumu aktīvās terapijas fāzē pacientiem, kas bija randomizēti CHAMPIX grupā, salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā, ievērojami pavājinājās tieksme pēc smēķēšanas un atcelšanas simptomu izpausmes. Bez tam CHAMPIX, salīdzinot ar placebo, būtiski samazināja smēķēšanas izraisītos pastiprinošos efektus, kas var nostiprināt smēķēšanas ieradumu pacientiem, kuri ārstēšanās laikā smēķē. Vareniklīna ietekme uz tieksmi pēc smēķēšanas, atcelšanas simptomiem un ieradumu pastiprinošiem efektiem nemedikamentozās, ilglaicīgās novērošanas fāzes laikā nav pētīta.

Abstinences saglabāšanas pētījums

Trešajā pētījumā analizēts, kādu labumu var dot 12 nedēļu ilgs CHAMPIX terapijas papildu kurss abstinences saglabāšanai. Šī pētījuma pacienti (n=1927) saņēma nemaskētu CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā 12 nedēļas pēc kārtas. Pacientus, kas līdz 12. nedēļas beigām bija pārtraukuši smēķēt, randomizēja grupās, lai saņemtu vai nu CHAMPIX (1 mg divas reizes dienā), vai placebo vēl 12 nedēļas, proti, līdz 52 nedēļas ilgā pētījuma beigām.

Pētījuma primārais gala iznākums bija CO apstiprinātas stabilas abstinences rādītājs laika posmā no dubultmaskētās terapijas fāzes 13. līdz 24. nedēļai. Galvenais sekundārais gala iznākums bija stabilas abstinences (CA) rādītājs no pētījuma 13. līdz 52. nedēļai.

Šis pētījums pierāda labvēlīgo efektu, kādu smēķēšanas atmešanā dod 12 nedēļu ilga papildu terapija ar CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā salīdzinājumā ar placebo: CA ziņā pārsvars pār placebo saglabājās līdz pat 52. nedēļai. Galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Starpība (95 % TI)	Varbūtību attiecība (95 % TI)
CA*13.-24.nedēļā	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA*13.-52.nedēļā	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

CA*: stabilas abstinences novērtējums

Šobrīd pieejama ierobežota klīniskā pieredze par CHAMPIX efektivitāti attiecībā uz melnās rases pārstāvjiem.

Smēķēšanas atmešana starp 1 un 5 terapijas nedēļām

Vareniklīna efektivitāte un drošums vērtēti smēķētājiem, kuriem bija iespēja atmest smēķēšanu starp 1 un 5 terapijas nedēļām. Šajā 24. nedēļu pētījumā, pacienti 12 nedēļas saņēma terapiju, kurai sekoja 12

nedēļu ilgs novērošanas periods bez terapijas. Četrus nedēļus (9.-12. nedēļā) pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (CQR- *continuous quit rate*) vareniklīna grupā bija 53,9 % un placebo – 19,4 % (starpība=34,5 %, 95 % TI: 27 %-42 %), savukārt stabila abstinence (CA) 9.-24. nedēļā novērota 35,2 % (vareniklīna grupā) vs 12,7 % (placebo) (starpība=22,5 %, 95 % TI: 15,8 %-29,1 %). Pacientiem, kuri nevēlas vai nevar noteikt smēķēšanas atmešanas dienu pirmo 2 nedēļu laikā, var piedāvāt sākt terapiju un atmešanas dienu noteikt piecu nedēļu laikā.

Pētījums ar pacientiem, kuri atkārtoti ārstēti ar CHAMPIX

CHAMPIX tika vērtēts dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 494 pacientus, kuri jau bija mēģinājuši atstāt smēķēšanu ar CHAMPIX palīdzību un kuriem tas vai nu nebija izdevies, vai pēc ārstēšanās bija recidīvs. No pētījuma tika izslēgti subjekti, kam iepriekšējā terapijas kursa laikā bija nozīmīgas blakusparādības. Subjekti attiecībā 1:1 tika randomizēti 12 nedēļu ilgai ārstēšanai ar 1 mg CHAMPIX divas reizes dienā (n = 249) vai placebo (n = 245), un pēc ārstēšanas pacienti tika novēroti 40 nedēļu garumā. Šajā pētījumā iekļautie pacienti, mēģinot atstāt smēķēšanu, vismaz trīs mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā jau bija vismaz divas nedēļas lietojuši CHAMPIX un smēķējuši vismaz četras nedēļas.

Ar CHAMPIX ārstētajiem pacientiem 9.–12. nedēļā ar CO palīdzību apstiprināta abstinence tika novērota biežāk nekā placebo saņēmušajiem pacientiem. Galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

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

CA*: stabilas abstinences novērtējums

Pakāpeniska pieeja smēķēšanas atmešanai

CHAMPIX tika izvērtēts 52 nedēļu ilgā dubultmaskētā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 1510 pacienti, kuri nespēja vai nevēlējās atstāt smēķēšanu četru nedēļu laikā, taču vēlējās pakāpeniski samazināt smēķēšanas biežumu 12 nedēļu laikā pirms atmešanas. Pacienti tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu CHAMPIX 1 mg divas reizes dienā (n=760) vai placebo (n=750). Pēc tam pacienti tika novēroti līdz 52. nedēļai (ieskaitot). Pacienti tika instruēti samazināt izsmēķēto cigarešu skaitu vismaz par 50 procentiem līdz terapijas 4. nedēļas beigām un pēc tam vēl par 50 procentiem no terapijas ceturtais līdz astotajai nedēļai ar mērķi sasniegt pilnīgu abstinenci 12. nedēļā. Pēc sākotnējās 12 nedēļu biežuma samazināšanas fāzes pacienti turpināja terapiju vēl 12 nedēļas. Pacientiem, kuri bija saņēmuši CHAMPIX, bija būtiski augstāks stabilas abstinences novērtējums, salīdzinot ar placebo grupu; galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

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

*CA: stabilas abstinences novērtējums

CHAMPIX drošuma profils šajā pētījumā atbilda pirmsreģistrācijas pētījumiem.

Pacienti ar kardiovaskulāru slimību

CHAMPIX tika izvērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar stabilu kardiovaskulāru slimību (ar hipertensiju vai bez tās), kura diagnosticēta jau vairāk nekā

2 mēnešus. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu CHAMPIX 1 mg divreiz dienā (n=353) vai placebo (n=350) 12 nedēļas. Pēc tam pacienti tika novēroti 40 nedēļas pēc ārstēšanas. Četru nedēļu pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (CQR - *continuous quit rate*) vareniklīna grupā bija 47,3 % un placebo – 14,3 %, savukārt stabila abstinence (CA) 9.-52. nedēļā bija 19,8 % (vareniklīna grupā) vs 7,4 % (placebo).

Nāves gadījumus un nopietnus kardiovaskulārus notikumus izskatīja komiteja slēptu datu veidā. Sekojošie izskatītie gadījumi tika novēroti terapijas laikā (vai 30 dienu periodā pēc ārstēšanas) abās terapijas grupās ar sastopamības biežumu ≥ 1 %: nefatāls miokarda infarkts (CHAMPIX grupā 1,1 % vs. placebo 0,3 %) un hospitalizācija stenokardijas gadījumā (0,6 % vs. 1,1 %). Līdz 52 nedēļu ilgā fāzē bez ārstēšanas izskatītie gadījumi bija: nepieciešama koronārā revaskularizācija (2,0 % vs. 0,6 %), hospitalizācija stenokardijas gadījumā (1,7 % vs. 1,1 %) un diagnosticēta jauna perifēro asinsvadu slimība (PVD) vai nepieciešamība pēc PVD manipulācijas (1,4 % vs. 0,6 %). Dažiem pacientiem bija nepieciešams veikt koronāro revaskularizāciju, kas ir daļa no ārstēšanas nefatāla MI gadījumā vai ja notikusi hospitalizācija stenokardijas dēļ. 52 nedēļu ilgā pētījumā kardiovaskulāras nāves gadījumi bija 0,3 % pacientu CHAMPIX grupā un 0,6 % placebo grupā.

Lai sistemātiski izvērtētu CHAMPIX ietekmi uz kardiovaskulāro drošumu, tika veikta 15 klīnisko pētījumu metaanalīze, kurā tika iekļauti 7002 pacienti (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), un ārstēšanas ilgums bija 12 vai vairāk nedēļas. Metaanalīzē tika iekļauts pētījums, kas aprakstīts iepriekš, par pacientiem ar stabilu kardiovaskulāru slimību.

Galvenajā kardiovaskulārā drošuma analīzē tika ietverti smagu kardiovaskulāro notikumu (*MACE – Major Adverse Cardiovascular Events*), tādu kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults, biežums un ilgums. Šis blakusparādības, kas iekļautas vērtēšanas kritērijos, maskētu datu veidā izskatīja neatkarīga komiteja. Kopumā iekļauto pētījumu metaanalīzē konstatēja, ka radās neliels skaits *MACE* (7 CHAMPIX [0,17 %]; 2 placebo [0,07 %]). Bez tam, neliels skaits *MACE* radās 30 dienu laikā pēc ārstēšanas (13 CHAMPIX [0,31 %]; 6 placebo [0,21 %]).

Metaanalīze liecināja, ka CHAMPIX iedarbības rezultātā pacientiem ārstēšanas laikā *MACE* riska attiecība bija 2,83 (95 % ticamības intervāls no 0,76 līdz 10,55; $p=0,12$) un 1,95 (95 % ticamības intervāls: no 0,79 līdz 4,82; $p=0,15$) 30 dienas pēc ārstēšanas. Riska attiecības ir ekvivalentas *MACE* aptuvenajam pieaugumam - 6,5 gadījumi un 6,3 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, atbilstoši iedarbībai. *MACE* riska attiecība bija augstāka smēķējošiem pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem, salīdzinot ar smēķējošiem pacientiem bez kardiovaskulāriem riska faktoriem. Metaanalīzē konstatēja, ka CHAMPIX lietotāju grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija līdzīgi visu cēloņu mirstības rādītāji (6 CHAMPIX [0,14 %]; 7 placebo [0,25 %]), kā arī kardiovaskulārās mirstības rādītāji (2 CHAMPIX [0,05 %]; 2 placebo [0,07 %]).

Kardiovaskulārā drošuma novērtēšanas pētījums pacientiem ar un bez psihiskajiem traucējumiem anamnēzē

CHAMPIX kardiovaskulārais drošums tika novērtēts pētījumā pacientiem ar un bez psihiskajiem traucējumiem (sākotnējais pētījums; skatīt 5.1. apakšpunktu “*Neiropsihiskais drošums*”) un ar ārstēšanu nesaistītā tā pagarinājumā kardiovaskulārā drošuma novērtēšanas pētījumā, kurā tika iesaistīti 4595 no 6293 pacientiem, kuri bija pabeiguši dalību sākotnējā pētījumā (N=8058), veicot novērošanu līdz 52. nedēļai. No visiem sākotnējā pētījumā ārstētajiem pacientiem 1749 pacienti (21,7%) bija pakļauti vidējam kardiovaskulāram riskam un 644 pacienti (8,0%) bija pakļauti augstam kardiovaskulāram riskam, novērtējot pēc Freiminhemas (*Framingham*) skalas.

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija laiks līdz smagam kardiovaskulāram notikumam (*MACE*), kas tika definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults ārstēšanas laikā. Nāves un kardiovaskulāros notikumus maskētu datu veidā izskatīja neatkarīga komiteja.

Nākamajā tabulā ir sniegti *MACE* rašanās biežuma un riska attiecības rādītāji visās terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupas rādītājiem, ārstēšanas laikā, kumulatīvi attiecībā pret ārstēšanas laiku plus 30 dienas un līdz pētījuma beigām.

	CHAMPIX N=2016	Bupropions N=2006	NAT N=2022	Placebo N=2014
Terapijas laikā				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Terapijas laikā plus 30 dienas				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Līdz pētījuma beigām				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

CHAMPIX, bupropiona un NAT lietošana netika saistīta ar paaugstinātu nevēlamu kardiovaskulāro notikumu risku smēķētājiem, kuri tika ārstēti līdz 12 nedēļām ilgi un kuri tika novēroti līdz 1 gadam, salīdzinot ar placebo grupu, lai gan relatīvi mazā vispārējo notikumu skaita dēļ saistību nevar pilnībā izslēgt.

Pacienti ar vieglu vai mērenu hroniskas obstruktīvās plaušu slimības (HOPS) formu

CHAMPIX (1 mg divreiz dienā) efektivitāte un drošums smēķēšanas pārtraukšanai pacientiem ar vieglu vai mērenu HOPS formu tika izvērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pētījums ilga 52 nedēļas - 12 nedēļas pacienti saņēma terapiju, kurai sekoja 40 nedēļas ilga fāze bez ārstēšanas. Pētījuma primārais mērķkritērijs bija oglekļa monoksīda (CO) novērtējums un 4 nedēļu ilga – no 9. līdz 12. pētījuma nedēļai – pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (*4W-CQR – 4-week continuous quit rate*). Kā galvenais sekundārais mērķkritērijs tika izmantots stabilas abstinences novērtējums (*CA – Continuous Abstinence Rate*) no 9. līdz 52. pētījuma nedēļai. Vareniklīna drošuma profils, ieskaitot elpošanas sistēmu, ir līdzīgs citos pētījumos iegūtiem rezultātiem vispārējā populācijā. Pētījumā iegūtie *4W-CQR* (no 9. līdz 12. nedēļai) un *CA* (no 9. līdz 52. nedēļai) rezultāti atspoguļoti tabulā:

	4W-CQR	CA (9.-52. nedēļas)
CHAMPIX, (n=248)	42,3 %	18,5 %
Placebo, (n=251)	8,8 %	5,6 %
Varbūtību attiecība (OR)	8,40	4,04
CHAMPIX vs Placebo	p < 0,0001	p < 0,0001

Pētījums pacientiem ar klīnisku depresiju anamnēzē

Vareniklīna efektivitāte tika apstiprināta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 525 pētāmām personām ar klīnisku depresiju, pēdējo 2 gadu laikā, vai esošu klīnisku depresiju, kas padodas ārstēšanai. Šajā grupā pacienti, salīdzinot ar vispārīgo populāciju, smēķēšanu pārtrauca vienādā laika periodā. Nepārtrauktas abstinences rādītājs 9. – 12. nedēļā bija 35,9 % personām vareniklīna grupā, salīdzinot ar 15,6 % placebo grupā (OR 3,35 (95 % TI 2,16 – 5,21)) un 9. – 52. nedēļā bija attiecīgi 20,3 % un 10,4 % (OR 2,36 (95 % TI 1,40-3,98)). Pētāmām personām, kuras lietoja vareniklīnu, biežāk novērotās (≥ 10 %) blakusparādības bija slikta dūša (27,0 %, salīdzinot ar 10,4 % placebo lietotājiem), galvassāpes (16,8 %, salīdzinot ar 11,2 %), dīvaini sapņi (11,3 %, salīdzinot ar 8,2 %), bezmiegs (10,9 %, salīdzinot ar 4,8 %) un aizkaitināmība (10,9 %, salīdzinot ar 8,2 %). Psihiatriskās skalas neliecināja par atšķirībām starp vareniklīna un placebo grupām, un nevienā no ārstēšanas grupām pētījuma laikā depresija vai citi psihiski simptomi kopumā nepastiprinājās.

Pētījums pacientiem ar stabilu šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem:

Vareniklīna drošums un panesamība tika izvērtēta dubultmaskētā pētījumā 128 smēķētājiem ar stabilu šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, kuri lietoja antipsihotiskos medikamentus. Pacienti tika randomizēti 2:1 - vareniklīns (1 mg divreiz dienā) vai placebo 12 nedēļas ar sekojošu 12 nedēļu novērošanu bez terapijas.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas lietoja vareniklīnu, bija slikta dūša (23,8 % vs. 14 % placebo grupā), galvassāpes (10,7 % vs. 18,6 % placebo grupā) un vemšana (10,7 % vs. 9,3 % placebo grupā). Bezmiegs bija vienīgā no neiropsihiatriskām nevēlamām blakusparādībām, par kuru tika ziņots ≥ 5 % pacientu abās terapijas grupās, turklāt vareniklīna grupā to bija vairāk nekā placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Kopumā nevienā no terapijas grupām netika novērota šizofrēnijas simptomu pasliktināšanās, kas noteikta pēc psihiatrijas skalām, un kopumā nebija pārmaiņu ekstrapiramidālajās pazīmēs.

Vareniklīna grupā, salīdzinot ar placebo, vairāk pacientu ziņoja par pašnāvības domām vai rīcību pirms iesaistīšanas pētījumā (dzīves anamnēzē) un pēc aktīvās ārstēšanas beigu perioda (33. līdz 85. dienā pēc pēdējās ārstēšanas devas). Aktīvās ārstēšanas beigu periodā ar pašnāvību saistīto notikumu biežums bija līdzīgs gan pacientu grupā, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, gan ar placebo ārstētajiem pacientiem (attiecīgi 11,3 % vs. 9,3 %). Aktīvās ārstēšanas fāzē, salīdzinot ar fāzi pēc ārstēšanas, vareniklīna grupā nebija procentuālas izmaiņas ar pašnāvību saistītajos notikumos; placebo grupā šī procentuālā attiecība bija zemākā fāzē pēc ārstēšanas. Lai gan nebija neviena pabeigta pašnāvības gadījuma, bija viens ar vareniklīnu ārstēta pacienta pašnāvības mēģinājums, kuram dzīves anamnēzē bijuši vairāki līdzīgi mēģinājumi. Ierobežotais pieejamais informācijas apjoms no šī atsevišķā smēķēšanas atmešanas pētījuma nav pietiekošs, lai izdarītu galīgus secinājumus par drošumu pacientiem ar šizofrēniju un šizoafektīviem traucējumiem.

Neiropsihiskā drošuma pētījums pacientiem ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē

Vareniklīns tika pētīts randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi un placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar psihisku slimību anamnēzē (psihiatrijas grupa, N=4074) un pacienti, kuriem anamnēzē nebija psihisku slimību (nepsihiatrijas grupa, N=3984). Pacienti 18–75 gadu vecuma grupā, kuri smēķē 10 vai vairāk cigarešu dienā, tika randomizēti 1:1:1 vareniklīnam 1 mg divas reizes dienā, bupropionam SR 150 mg divas reizes dienā, nikotīna aizstājējterapijas (NAT) plāksteriem 21 mg/dienā ar pakāpenisku devas samazināšanu vai placebo. Ārstēšanas periods ilga 12 nedēļas. Pēc ārstēšanas perioda pacienti tika novēroti vēl 12 nedēļas.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija šādas neiropsihiskās (NPS) nevēlamās blakusparādības: nopietnas trauksmes gadījumi, depresija, slikta pašsajūta, naidīgums un/vai vidēji smaga vai smaga satraukuma gadījumi, agresija, murgi, halucinācijas, domas par nogalināšanu, mānija, panika, paranoja, psihoze, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība vai izdarīta pašnāvība.

Tālāk tabulā ir norādīts NPS nevēlamo blakusparādību primāro mērķa kritēriju biežums terapijas grupās un riska atšķirības (RA) (95 % TI) salīdzinājumā ar pacientu datiem nepsihiatrijas grupā, kuri lietoja placebo.

Tabulā ir arī ietverts smagas pakāpes NPS nevēlamo blakusparādību (NBP) mērķa kritēriju kopums.

	Nepsihiatrijas grupa N=3984			
	Vareniklīns	Bupropions	NAT	Placebo
Ārstēto pacientu skaits	990	989	1006	999
Primāro NPS NBP mērķa kritēriju kopums, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
NPS NBP mērķa kritēriju kopums ar smagu intensitāti, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NBP — nevēlama blakusparādība; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Nepsihiatrijas grupā kritēriju kopumā ietvertu gadījumu biežums bija zems visās ārstēšanas grupās un līdzīgs vai mazāks katrai aktīvajai ārstēšanai, salīdzinot ar placebo. Salīdzinot primāro mērķa kritēriju kopumu ar placebo, vareniklīna, bupropiona un NAT lietošana nepsihiatrijas grupā nebija saistīta ar paaugstinātu NPS nevēlamo blakusparādību risku (95 % TI vērtība bija zemāka vai nulle).

Kā redzams tālāk tabulā, ārstēšanas un neārstējošā novērošanas periodā nepsihiatrijas grupā, salīdzinot vareniklīna un placebo lietošanu, pacientu skaits ar pašnāvības domām un/vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, saskaņā ar Kolumbijas suīcīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — CSSRS*), bija līdzīgs.

	Nepsihiatrijas grupa N=3984			
	Vareniklīns N=990 n (%)	Bupropions N=989 n (%)	NAT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Ārstēšanas periodā				
Pacientu skaits	988	983	996	995
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Domas par pašnāvību	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Novērošanas periodā				
Pacientu skaits	807	816	800	805
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	1 (0,1)	0	0
Domas par pašnāvību	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NAT- nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Nepsihiatrijas grupā ārstēšanas periodā bija viens pašnāvības gadījums pacientam, kurš tika ārstēts ar placebo.

Tālāk redzamajā tabulā ir norādīts NPS nevēlamo blakusparādību primāro mērķa kritēriju biežums pēc ārstēšanas grupām un RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo psihiatrijas grupā. Ir parādītas arī atsevišķas mērķa kritēriju sastāvdaļas.

Tabulā norādīti arī galvenie NPS NBP mērķa kritēriji ar smagu intensitāti.

	Psihiatrijas grupa N=4074			
	Vareniklīns	Bupropions	NAT	Placebo
Ārstēto pacientu skaits	1026	1017	1016	1015
Galveno NPS NBP mērķa kritēriju kopums, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Primārā NPS NBP mērķa kritērija sastāvdaļas, n (%) :				
trauksme ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
depresija ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
slikta pašsajūta ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
naidīgums ^a	0	0	0	0
satraukums ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
agresija ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
murgi ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
halucinācijas ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
domas par nogalināšanu ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
mānija ^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)
psihoze ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
pašnāvnieciska uzvedība ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
domas par pašnāvību ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
pašnāvība ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
NPS NBP mērķa kritēriju kopums ar smagu intensitāti, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NBP — nevēlamas blakusparādības; ^apakāpe — NBP ar smagu intensitāti; ^bpakāpe — NBP ar mērenu un smagu intensitāti; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihiatrijas grupas pacientiem katrā ārstēšanas grupā tika ziņots par vairāk gadījumiem, salīdzinot ar nepsihiatrijas grupas pacientiem. Salīdzinot ar placebo un vērtējot pēc mērķa kritēriju kopuma, psihiatrijas grupā gadījumu sastopamība bija biežāka visām aktīvās ārstēšanas metodēm. Salīdzinot primāro mērķa kritēriju kopumu ar placebo, vareniklīna, bupropiona un NAT lietošana psihiatrijas grupā nebija saistīta ar paaugstinātu NPS nevēlamo blakusparādību risku (95 % TI vērtība iekļāva nulli).

Kā redzams tālāk sniegtajā tabulā, ārstēšanas un neārstējošā novērošanas periodā psihiatrijas grupā, salīdzinot vareniklīna un placebo lietošanu, pacientu skaits ar pašnāvības domām un/vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — CSSRS*), bija līdzīgs.

	Psihiatrijas grupa N=4074			
	Vareniklīns N=1026 n (%)	Bupropions N=1017 n (%)	NAT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Ārstēšanas periodā				
Pacientu skaits	1017	1012	1006	1006
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Domas par pašnāvību	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Novērošanas periodā				
Pacientu skaits	833	836	824	791
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Pašnāvnieciska uzvedība	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Domas par pašnāvību	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihiatrijas grupā nav ziņots par pašnāvības gadījumiem.

Šajā pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lietoja vareniklīnu, bija līdzīgas tām, kas tika novērotas pētījumos pirms zāļu laišanas tirgū.

Abās grupās pacientiem, kuri lietoja vareniklīnu, 9.–12. nedēļā un 9.–24. nedēļā novērots stabils CO apstiprināta stabilas abstinences rādītājs (*continuous abstinence rate — CA*), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja bupropionu, NAT plāksterus un placebo (skatīt tabulu tālāk).

Galvenie efektivitātes rezultāti ir apkopoti tālāk sniegtajā tabulā.

	Nepsihiatrijas grupa	Psihiatrijas grupa
CA 9.–12. n/N (%)		
Vareniklīns	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropions	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NAT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Ārstēšanas salīdzinājums: Izredžu attiecība (95 % TI), p vērtība		
Vareniklīns un placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropions un placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NAT un Placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklīns un bupropions	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklīns un NAT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9.–24. n/N (%)		
Vareniklīns	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropions	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NAT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Ārstēšanas salīdzinājums: Izredžu attiecība (95 % TI), p vērtība		
Vareniklīns un placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropions un placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NAT un placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklīns un bupropions	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklīns un NAT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA — stabila abstinences rādītājs ; TI — ticamības intervāls; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihoneiroloģiskais drošums; metaanalīzes un eksperimentālie pētījumi

Klīnisko pētījumu datu analīzē netika iegūti pierādījumi par paaugstinātu nopietnu psihoneiroloģisko traucējumu risku vareniklīna lietošanas gadījumā, salīdzinot ar placebo lietošanu. Turklāt neatkarīgos novērošanas pētījumos netika konstatēti nopietnu psihoneiroloģisku traucējumu paaugstināts risks ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nozīmēta nikotīna aizstājējterapija (NAT) vai bupropions.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ bija 11,4% vareniklīnam, salīdzinot ar 9,7% placebo. Šajā grupā pārtraukšanas biežums ar vareniklīnu ārstētajiem pacientiem visbiežākajām blakusparādībām bija šādas: slikta dūša (2,7% vs. 0,6% placebo), galvassāpes (0,6% vs. 1,0% placebo), bezmiegs (1,3% vs. 1,2% placebo) un murgaini sapņi (0,2% vs. 0,2% placebo).

Klīnisko pētījumu analīzes rezultāti

Lai izvērtētu pašnāvības domas un pašnāvniecisku uzvedību saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale* — C SSRS), tika veikta 5 randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu pētījumu, kurā piedalījās 1907 pacienti (1130 vareniklīna grupā, 777 placebo grupā), rezultātu metaanalīze. Šajā metaanalīzē tika iekļauti dati no viena pētījuma (N=127), kurā piedalījās pacienti ar šizofrēniju vai šizofrēniskiem traucējumiem anamnēzē, un dati no cita pētījuma (N=525), kurā piedalījās pacienti ar depresiju anamnēzē. Rezultāti neliecina par pašnāvības domu un/vai pašnāvnieciskas uzvedības pastiprināšanos ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, kā redzams tālāk esošajā tabulā. No 55 pacientiem, kuri ziņoja par pašnāvības domām vai pašnāvniecisku uzvedību, 48 (24 vareniklīna grupā, 24 placebo grupā) piedalījās divos pētījumos, kur tika iesaistīti pacienti ar šizofrēniju/šizofrēniskiem traucējumiem vai depresiju anamnēzē. Dažiem pacientiem šie traucējumi tika konstatēti citos trīs pētījumos (4 vareniklīna grupā, 3 placebo grupā).

Piecu klīnisko pētījumu par vareniklīna un placebo lietošanas salīdzināšanu metaanalīzē noteiktā pacientu skaita un pašnāvības domu un/vai pašnāvnieciskas uzvedības riska attiecība saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — C SSRS*)

	vareniklīns (N=1130)	placebo (N=777)
Pacienti ar pašnāvības domām un/vai pašnāvniecisku uzvedību* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Gadījumu skaits uz pacientgadiem	325	217
Riska attiecība # (RA; 95% TI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Vienam pacientam no tiem tika konstatēta pašnāvnieciska uzvedība katrā ārstēšanas grupā

** Pacientiem, kuriem gadījumi tika konstatēti līdz pat 30 dienas pēc ārstēšanas; pētījumā procentuālais īpatsvars (%) netika noteikts

Gadījumu skaita RA uz 100 pacientgadiem

Lai novērtētu vareniklīna lietošanas psihoneiroloģisko drošumu, tika veikta 18 randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātu metaanalīze. Šie pētījumi iekļāva iepriekš aprakstītos 5 pētījumus, kuros izmantoja C-SSRS klasifikāciju, un tajos piedalījās kopumā 8521 pacients (5072 vareniklīna grupā, 3449 placebo grupā), no kuriem dažiem bija psihiski traucējumi. Rezultāti uzrādīja līdzīgu kombinētu psihoneiroloģisko traucējumu nevēlamās blakusparādības, kas nebija miega traucējumi, sastopamības biežumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, ar riska attiecību (RA) 1,01 (95 % TI: 0,89-1,15). Šo 18 pētījumu apkopotie dati uzrādīja līdzīgu atsevišķu kategoriju psihisko traucējumu sastopamības biežumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo. Nākamajā tabulā ir sniegti dati par biežāk (≥ 1 %) ziņoto blakusparādību, kas nebija miega traucējumi, kategorijām, kas saistītas ar psihoneiroloģisko drošumu.

Psihiska rakstura blakusparādības, kas radās ≥ 1 % pacientu - skaits no 18 klīnisko pētījumu apkopotajiem datiem

	vareniklīns (N=5072)	placebo (N=3449)
Trauksme un tās simptomi	253 (5,0)	206 (6,0)
Nomākts garastāvoklis un traucējumi	179 (3,5)	108 (3,1)
Garastāvokļa svārstības un traucējumi NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC (*Not Elsewhere Classified*) = citur neklasificēti gadījumi

Skaits (procentuālais īpatsvars) atbilst pacientu skaitam, kas ziņojuši par blakusparādību

Novērošanas pētījumi

Četros novērošanas pētījumos, kuros katrā iesaistījās 10 000–30 000 vareniklīna lietotāju, pielāgotajā analīzē salīdzināja smagu psihoneiroloģisko blakusparādību risku, tostarp hospitalizāciju psihoneiroloģisko traucējumu dēļ un letālu, gan neletālu paškaitējumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nozīmēta NAT vai bupropiona lietošana. Visi bija retrospektīvi kohorta pētījumi, un tajos iesaistījās pacienti ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē. Visos pētījumos izmantoja statistikas metodes, lai kontrolētu blakus faktorus, tostarp selektīvu vareniklīna nozīmēšanu veselākiem pacientiem, lai gan pastāv papildu sajaukšanās risks. Divos pētījumos netika konstatēta riska atšķirība starp hospitalizāciju psihoneiroloģisko traucējumu dēļ un vareniklīna un nikotīna plākstera lietotājiem (riska attiecība [RA] 1,14; 95 % ticamības intervāls (TI): 0,56-2,34 pirmajā pētījumā un 0,76; 95 % TI: 0,40-1,46 otrajā pētījumā). Iespējas noteikt atšķirības šajos divos pētījumos bija ierobežotas. Trešajā pētījumā starp vareniklīna un bupropiona lietotājiem (RA 0,85; 95% TI: 0,55-1,30) netika konstatēta riska atšķirība psihiskajām blakusparādībām, kuras diagnosticēja neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējuma laikā vai stacionārās uzņemšanas laikā. Pamatojoties uz pēcreģistrācijas laikā saņemtajiem ziņojumiem, bupropiona lietošana var būt saistīta ar psihoneiroloģiskajiem traucējumiem. Ceturtajā pētījumā netika iegūti pierādījumi par augstāku letālu vai neletālu paškaitējuma risku (RA 0,88; 95 % TI: 0,52-1,49) pacientiem, kuriem nozīmēts vareniklīns, salīdzinot ar pacientiem, kuriem

nozīmēta NAT. Konstatēto pašnāvības gadījumu skaits trīs mēnešus pēc jebkādu zāļu nozīmēšanas sākuma bija retāks (divi gadījumi no 31260 vareniklīna un seši no 81545 NAT lietotājiem).

Grūtnieču kohortas pētījums

Populācijas kohortas pētījumā tika salīdzināti dati, kas iegūti par zīdaiņiem, kuri tika pakļauti CHAMPIX *in utero* (N=335), zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja (N=78412), un zīdaiņiem, kuru mātes nesmēķēja (N=806438). Šajā pētījumā, salīdzinot ar zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja, zīdaiņiem, kuri tika pakļauti CHAMPIX *in utero*, bija mazāks iedzimto pataloģiju gadījumu skaits (3,6% vs. 4,3%), nedzīvi dzimušu bērnu gadījumu skaits (0,3% vs. 0,5%), priekšlaicīgi dzimušu bērnu gadījumu skaits (7,5% vs. 7,9%), mazu gestācijas vecumam gadījumu skaits (12,5% vs. 17,1%) un priekšlaicīgas membrānu pārplīšanas gadījumu skaits (3,6% vs. 5,4%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vareniklīns maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 3-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc atkārtotām perorālām devām veselīgiem brīvprātīgiem, vienmērīgas koncentrācijas līmenis tika sasniegts 4 dienu laikā. Pēc lietošanas perorāli praktiski viss preparāts uzsūcas, un tā sistēmiskā pieejamība ir augsta. Uzturs vai lietošanas laiks vareniklīna perorālo biopieejamību neietekmē.

Izkliede

Vareniklīns izplatās audos, arī galvas smadzenēs. Koncentrācijas līdzsvara stāvoklī tā izplatības tilpums ir 415 litri (%CV=50). Ar plazmas olbaltumvielām vareniklīns saistās vāji ($\leq 20\%$), to neietekmē ne pacienta vecums, ne nieru darbība. Grauzējiem vareniklīns šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Vareniklīns metabolizējas minimāli, 92 % izdalās urīnā neizmainītā veidā, un mazāk par 10 % tiek izvadīts metabolītu formā. Urīnā nelielā daudzumā izdalās metabolīti – vareniklīna N-karbamoilglikuronīds un hidroksivareniklīns. Asinīs 91 % no vielām, kas saistītas ar preparātu, veido vareniklīns. Nelielos daudzumos asinīs cirkulē vareniklīna metabolīti vareniklīna N-karbamoilglikuronīds un N-glikozilvareniklīns.

In vitro pētījumi liecina, ka vareniklīns neinhibē citohroma P450 enzīmus ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Pārbaudīta šādu P450 enzīmu iespējamā inhibīcija: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4/5. Arī cilvēka hepatocītos *in vitro* vareniklīns neinducēja citohroma P450 enzīmus 1A2 and 3A4. Tādēļ vareniklīns nevarētu mainīt tādu vielu farmakokinētiku, kuras metabolizē galvenokārt citohroma P450 enzīmi.

Eliminācija

Vareniklīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 24 stundas. Vareniklīna renālais klīrens galvenokārt notiek glomerulāras filtrācijas ceļā vienlaikus ar aktīvu tubulāru sekrēciju, piedaloties organisko katjonu transportproteīnam OKT2 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Vareniklīnam, lietojot vienu, atsevišķu (0,1-3 mg) devu vai atkārtotas 1-3 mg devas dienā, piemīt lineāra kinētika.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Speciāli farmakokinētikas pētījumi un populāciju farmakokinētiskā analīze rāda, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību vareniklīna farmakokinētiskā atkarībā no vecuma, rases piederības, dzimuma, smēķēšanas un vienlaicīgi lietotiem zāļu līdzekļiem.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā vareniklīns aknās metabolizējas nenozīmīgos daudzumos, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vareniklīna farmakokinētika varētu būt neizmainīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Novērots, ka pacientiem ar vieglas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss > 50 ml/min un ≤ 80 ml/min) vareniklīna farmakokinētika nemainās. Pacientiem ar mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min un ≤ 50 ml/min) vareniklīna ekspozīcija ir 1,5 reizes lielāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min). Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vareniklīna ekspozīcija bija 2,1 reizes lielāka. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vareniklīns labi izvadās hemodialīzes ceļā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Vareniklīna farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (65-75 gadu vecumā) ar normālu nieru darbību ir tāda pati kā gados jauniem pieaugušiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Par gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem lasāms 4.2. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Vienreizējas vai vairāku vareniklīna devu farmakokinētika tika pētīta pediātriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem (ieskaitot), un tā bija aptuveni proporcionāla devai pētītajā 0,5 mg līdz 2 mg dienas devu diapazonā. Līdzsvara sistēmiskā iedarbība pusaudžiem ar ķermeņa masu > 55 kg, vērtējot pēc AUC (0-24), bija līdzīga iedarbībai, kura tika novērota, lietojot tādas pašas devas pieaugušo populācijā. Ja 0,5 mg deva tika lietota divas reizes dienā pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤ 55 kg, vareniklīna dienas līdzsvara iedarbība bija vidēji augstāka (aptuveni par 40%), salīdzinot ar to, kura norādīta pieaugušo populācijai. Efektivitāte un drošums bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīts, un devu rekomendācijas nav dotas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati, kas iegūti konvencionālos pētījumos par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, ietekmi uz auglīgumu, embrionālo un fetālo attīstību, neliecina par konkrētu risku cilvēkam. Žurku tēviņiem, kas 2 gadus saņēma vareniklīnu, novērots no devas atkarīgs hibernomas ("brūno" taukaudu audzējs) izplatības pieaugums. Žurku mātīšu, kuras grūsnības periodā saņēma vareniklīnu, mazuļiem konstatēts mazāks auglīgums un pastiprināta satrūkšanās reakcija uz skaņas kairinājumu (skatīt 4.6. apakšpunktu). Šie efekti novēroti tikai pie koncentrācijām, kas ievērojami pārsniedz maksimālo pieļaujamo koncentrāciju cilvēkam, tādēļ klīniski tam ir visai maza nozīme. Neklīniskie dati rāda, ka vareniklīnam ir pastiprinošas īpašības, kaut gan ar zemāku potenci nekā nikotīnam. Klīniskajos pētījumos ar cilvēkiem vareniklīns uzrādīja zemāku atkarības potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodolā:

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts
Nātrija kroskarmeloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalkā:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 400
Triacetīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pudelītes: 2 gadi.
Blisteri: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteri: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
ABPE pudelīte: zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Uzturošās terapijas iepakojumi

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 28 x 0,5 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 56 x 0,5 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 28 x 0,5 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 56 x 0,5 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas nosegts ar alumīnija folijas/ polietilēna plēvi, satur 56 x 0,5 mg apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/360/001

EU/1/06/360/006

EU/1/06/360/007

EU/1/06/360/017

EU/1/06/360/018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 26. septembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 29. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg vareniklīna (Vareniclinum) (tartrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete, 5 mm x 10 mm

Gaiši zilas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “CHX 1.0”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CHAMPIX ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem kā līdzeklis smēķēšanas atmešanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā vareniklīna deva ir 1 mg divas reizes dienā pēc tam, kad 1 nedēļu veikta devas titrēšana, kā norādīts tabulā

1.–3. dienā	0,5 mg vienu reizi dienā
4.–7. dienā	0,5 mg divas reizes dienā
No 8. dienas līdz terapijas beigām	1 mg divas reizes dienā

Pacientam jānosaka diena, no kuras viņš vairs nesmēķēs. CHAMPIX parasti jāsāk lietot 1–2 nedēļas pirms šī datuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CHAMPIX jālieto 12 nedēļas.

Lai uzturētu abstinenci pacientiem, kuri 12. nedēļas beigās ir sekmīgi atmetuši smēķēšanu, var apsvērt vēl viena 12 nedēļas ilga CHAMPIX kursa pa 1 mg divas reizes dienā nozīmēšanu, (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smēķēšanas pakāpenisku atmešanu, lietojot CHAMPIX, var apsvērt pacientiem, kuri nespēj vai nevēlas atmet smēķēšanu uzreiz. Pacientiem ir jāsamazina smēķēšanas biežums terapijas pirmo 12 nedēļu laikā un pilnībā jāatmet smēķēšana terapijas beigās. Pēc tam pacientiem ir vēl 12 nedēļas jāturpina lietot CHAMPIX - kas kopā veidos 24 terapijas nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir motivācija atmet smēķēšanu, bet tas nav izdevies iepriekšējā CHAMPIX terapijas kursa laikā vai arī ir bijis recidīvs, var palīdzēt vēl viens atmešanas mēģinājums, lietojot CHAMPIX (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri nepanes CHAMPIX nevēlamās blakusparādības, devu var uz laiku vai pastāvīgi samazināt līdz 0,5 mg divas reizes dienā.

Smēķēšanas atmešanas terapijā risks atsākt smēķēšanu ir lielāks tūlīt pēc terapijas beigām. Pacientiem, kuriem smēķēšanas atsākšanas risks ir liels, var nozīmēt pakāpenisku devas samazināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā gados vecākiem cilvēkiem mēdz pavājināties nieru darbība, parakstot šīs zāles, jāņem vērā pacienta nieru stāvoklis.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas pakāpes (kreatinīna klīrenss > 50 ml/min un ≤ 80 ml/min) vai mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min un ≤ 50 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar mērenas pakāpes nieru mazspēju, kuriem rodas neizturamas blakusparādības, devu var samazināt līdz 1 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ieteicamā CHAMPIX deva ir 1 mg vienu reizi dienā. Pirmajās trīs terapijas dienās lieto 0,5 mg vienu reizi dienā, un pēc tam devu palielina līdz 1 mg vienu reizi dienā. Tā kā nav pietiekamas klīniskas pieredzes par CHAMPIX lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, šādiem pacientiem ārstēšanu ar CHAMPIX nerekomendē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

CHAMPIX drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

CHAMPIX tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai, tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. CHAMPIX var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smēķēšanas atmešanas efekts

Fizioloģiskās pārmaiņas, atmetot smēķēšanu ar CHAMPIX lietošanu vai bez tās, var mainīt dažu zāļu farmakokinētiku vai farmakodinamiku, tādēļ var būt nepieciešama to devas pielāgošana (piemēram, teofilīns, varfarīns un insulīns). Tā kā smēķēšana inducē CYP1A2, atmetot smēķēšanu, var pieaugt CYP1A2 substrātu līmenis plazmā.

Neiropsihiskie simptomi

Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri mēģina atmet smēķēšanu, lietojot CHAMPIX, novērotas izmaiņas uzvedībā vai domāšanā, trauksme, psihoze, garastāvokļa svārstības, agresīva uzvedība, depresija, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības mēģinājums.

Tika veikts apjomīgs randomizēts, dubultmaskēts, placebo un aktīvi kontrolēts pētījums, kurā nopietnu neiropsihisku gadījumu risks tika salīdzināts pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiski

traucējumi, ar pacientiem, kuriem to nebija, un kuri ārstēšanā pret smēķēšanu lietoja vareniklīnu, bupropionu, nikotīna aizstājējterapijas (NAT) plāksterus vai placebo. Primārais drošuma kritērijs bija neiropsihisko nevēlamo blakusparādību kopums, par kurām tika ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Primāros mērķa kritērijus salīdzinot ar placebo, vareniklīna lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiski traucējumi, un pacientiem, kuriem to nebija, netika saistīta ar paaugstinātu nopietnu neiropsihisku nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu **Farmakodinamiskās īpašības** — *Pētījumi pacientiem ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē*).

Nomākts garastāvoklis, kas retos gadījumos noved pie domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājuma, var būt nikotīna lietošanas pārtraukšanas simptoms.

Medicīnas speciālistiem jābūt informētam par nopietnu depresīvu simptomu rašanās iespējamību pacientiem, kuri mēģina atmet smēķēšanu, neatkarīgi no tā, vai viņi ārstējas pret to vai nē. Ja vareniklīna lietošanas laikā rodas nopietni depresīvi simptomi, pacientiem nekavējoties jāpārtrauc lietot vareniklīnu un jāsazinās ar veselības aprūpes speciālistu, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanās procesu.

Pacienti ar psihisku slimību anamnēzē

Smēķēšanas pārtraukšana, izmantojot farmakoterapiju vai bez tās, var būt saistīta ar psihiskas slimības (piem., depresijas) saasināšanos.

CHAMPIX smēķēšanas atmešanas pētījumos iegūti dati par pacientiem ar psihiskām slimībām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smēķēšanas atmešanas klīniskajā pētījumā par neiropsihiskām nevēlamām blakusparādībām biežāk tika ziņots par pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiskas slimības, salīdzinot ar pacientiem, kuriem anamnēzē to nebija, neatkarīgi no izmantotās terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar psihisku slimību anamnēzē jāpievērš īpaša uzmanība, un šie pacienti attiecīgi jāinformē.

Krampji

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par krampjiem ar CHAMPIX ārstētiem pacientiem ar vai bez krampju lēkmēm anamnēzē. CHAMPIX jālieto piesardzīgi pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem stāvokļiem, kas pazemina krampju sliekšni.

Terapijas pārtraukšana

Pēc terapijas beigām, pārtraucot lietot CHAMPIX līdz pat 3 % lietotāju novēroja paaugstinātu uzbudināmību, vēlēšanos smēķēt, depresiju un/vai bezmiegu. Ārstam par to attiecīgi jāinformē pacients un jāpārrunā iespējamā devas samazināšanas nepieciešamība.

Kardiovaskulāri notikumi

Pacientiem, kuri lieto CHAMPIX, nepieciešams norādīt uz nepieciešamību ziņot savam ārstam par jaunu kardiovaskulāru simptomu rašanos vai esošo pasliktināšanos, kā arī nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja parādās miokarda infarkta vai insulta pazīmes un simptomi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas pacientiem, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, tika novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot angioedēmu. Klīniskie simptomi ietvēra sejas, mutes dobuma (mēles, lūpu un smaganu), kakla (rīkles un balsenes) un ekstremitāšu tūsku. Reti saņemti ziņojumi par dzīvībai bīstamu angioedēmu, kas prasa neatliekamu medicīnisko palīdzību smagu elpošanas

traucējumu dēļ. Pacienti ar šādu simptomu parādīšanās jāpārtrauc vareniklīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Ādas reakcijas

Tāpat pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas pacientiem, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, reti tika novērotas smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu. Tā kā šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas, pacientiem jāpārtrauc vareniklīna lietošana pie pirmām izsitumu vai ādas reakcijas pazīmēm un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sprīžot pēc vareniklīna īpašībām un līdzšinējās klīniskās pieredzes, CHAMPIX nepiemīt klīniski būtiska mijiedarbība ar citām zālēm. Netiek ieteikts pielāgot CHAMPIX vai tālāk minēto zāļu devas, ja tos lieto kombinācijā ar CHAMPIX.

In vitro pētījumi neliecina, ka vareniklīns varētu mainīt citohroma P450 enzīmu primāri metabolizēto savienojumu farmakokinētiku.

Turklāt metabolisma ceļā izvadās tikai 10 % vareniklīna, tāpēc maz ticams, ka aktīvās vielas, kuras ietekmē citohroma P450 sistēmu, varētu mainīt vareniklīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tāpēc CHAMPIX devas pielāgošana nav nepieciešama.

In vitro pētījumi rāda, ka vareniklīns terapeitiskās koncentrācijās cilvēkam nekavē nieru transportproteīnus. Tādēļ nav sagaidāms, ka vareniklīns varētu ietekmēt aktīvās vielas, kuras izdalās renālās sekrēcijas ceļā (piemēram, metformīns; skatīt tālāk).

Metformīns

Vareniklīns neietekmēja metformīna farmakokinētiku. Arī metformīns nemainīja vareniklīna farmakokinētiku.

Cimetidīns

Cimetidīna lietošana vienlaicīgi ar vareniklīnu palielināja vareniklīna sistēmisko ekspozīciju par 29 %, jo samazinājās vareniklīna renālais klīrenss. Pacienti ar normālu nieru funkciju un pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes nieru mazspēju, vienlaicīgi lietojot cimetidīnu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar smagas pakāpes nieru mazspēju cimetidīnu un vareniklīnu nedrīkst kombinēt.

Digoksīns

Vareniklīns nemainīja digoksīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku.

Varfarīns

Vareniklīns nemainīja varfarīna farmakokinētiku. Protrombīna laiks (INR) vareniklīna ietekmē nemainījās. Smēķēšanas atmešana kā tāda var radīt varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alkohols

Pieejami ierobežoti klīniskie rezultāti attiecībā par iespējamo alkohola mijiedarbību ar vareniklīnu. Pēc reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas alkohola intoksikācijas iedarbības gadījumiem ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem. Cēloņsakarība starp šiem gadījumiem un vareniklīna lietošanu nav pierādīta.

Lietošana kombinācijā ar citiem līdzekļiem, kas atvieglo smēķēšanas atmešanu

Bupropions

Vareniklīns nemainīja bupropiona līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku.

Nikotīna aizstājējterapija (NAT)

Smēķētājiem, kas 12 dienas lietoja vareniklīnu un transdermālu NAT, izmērot asinsspiedienu pētījuma pēdējā dienā, konstatēts statistiski nozīmīgs vidējā sistoliskā spiediena kritums (vidēji 2,6 mmHg). Šajā pētījumā pacientiem, kuri saņēma kombinēto terapiju, slikta dūša, galvassāpes, vemšana, reibonis, dispepsija un nespēks novērots biežāk nekā pacientiem, kuri lietoja tikai NAT.

CHAMPIX drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citiem līdzekļiem, kas atvieglo smēķēšanas atmešanu, nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Saskaņā ar mērenu daudzumu datu par vareniklīna lietošanu grūtniecēm netika novērotas nekādas malformācijas vai augļa/jaundzimušā toksicitāte (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā sievietēm grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no vareniklīna lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vareniklīns izdalās mātes pienā cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka vareniklīns izdalās pienā. Par bērna barošanas ar krūti turpināšanu/ pārtraukšanu vai CHAMPIX lietošanas turpināšanu/ pārtraukšanu jāizšķiras, ņemot vērā ieguvumu bērnam, turpinot barošanu ar krūti, un ieguvumu mātei no CHAMPIX terapijas.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniski dati par vareniklīna ietekmi uz fertilitāti.

Balstoties uz preklīniskajiem standarta fertilitātes pētījumiem žurku mātītēm un tēviņiem, netika atklāts iespējamais kaitējums cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CHAMPIX maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. CHAMPIX var izraisīt reiboni, miegainību un pārejošu samaņas zudumu, tādējādi ietekmējot spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem iesaka nevadīt transportlīdzekli, nestrādāt ar sarežģītām iekārtām vai iesaistīties citās, potenciāli bīstamās darbībās, kamēr nav skaidrs, vai šīs zāles ietekmē spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smēķēšanas atmešana neatkarīgi no tā, vai tiek vai netiek lietoti medikamenti atmešanas atvieglošanai, saistās ar dažādiem simptomiem. Pacientiem, kas cenšas atmet smēķēšanu, novērots, piemēram, disforisks vai depresīvs noskaņojums, bezmiegs, aizkaitināmība, neapmierinātība vai dusmas, trauksme, grūtības koncentrēties, nemiers, palēnināta sirdsdarbība, ēstgribas pastiprināšanās vai ķermeņa masas palielināšanās. Nav mēģināts, plānojot pētījumu vai analizējot CHAMPIX pētījumu rezultātus, nodalīt blakusparādības, kas saistāmas ar pētāmā preparāta lietošanu, no blakusparādībām, kuras varētu būt saistītas ar atturēšanos no nikotīna. Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts ir iegūts,

izvērtējot datus no pirmsreģistrācijas 2.–3. fāzes pētījumiem, un atjaunināts, apkopojot datus no 18 placebo kontrolētiem pirmsreģistrācijas un pēcreģistrācijas pētījumiem, kuros bija iekļauti aptuveni 5000 pacienti, kuri saņēma vareniklīnu.

Pacientiem, kuri pēc sākotnējā titrēšanas perioda saņēma ieteikto 1 mg devu divas reizes dienā, visbiežāk novērotā blakusparādība bija slikta dūša (28,6 %). Lielākajā daļā gadījumu slikta dūša parādījās pašā ārstēšanās sākumā, bija viegla vai mēreni izteikta un reti kļuva par iemeslu ārstēšanās pārtraukšanai.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulā norādītas visas blakusparādības, kas novērotas biežāk nekā placebo grupā. Tās sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Nazofaringīts
Bieži	Bronhīts, sinusīts
Retāk	Sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Samazināts trombocītu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Palielināta ķermeņa masa, pavājināta ēstgriba, pastiprināta ēstgriba
Retāk	Hiperglikēmija
Reti	Cukura diabēts, polidipsija
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Murgaini sapņi, bezmiegs
Retāk	Domas par pašnāvību, agresija, panikas reakcija, domāšanas traucējumi, nemiers, garastāvokļa svārstības, depresija*, trauksme*, halucinācijas*, pastiprināts libido, pavājināts libido
Reti	Psihoze, mēnessērdzība, izmainīta uzvedība, disforija, palēnināta domāšana
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība, reibonis, izmainīta garšas sajūta
Retāk	Krampji, tremors, letarģija, hipoestēzija
Reti	Insults, hipertoniya, dizartriya, koordinācijas traucējumi, samazināta garšas sajūta, diennakts miega ritma traucējumi
Nav zināmi	Pārejošs samaņas zudums
Acu bojājumi	
Retāk	Konjunktivīts, sāpes acīs
Reti	Skotoma, sklēras krāsas izmaiņas, midriāze, fotofobija, miopija, acu asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Miokarda infarkts, stenokardija, tahikardija, sirdsklauves, paātrināta sirds darbība
Reti	Ātriju fibrilācija, ST segmenta depresija elektrokardiogrammā, T viļņa amplitūdas samazināšanās elektrokardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināts asinsspiediens, karstuma viļņi

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa, klepus
Retāk	Augšējo elpceļu infekcijas, aizlikti elpceļi, disfonija, alerģisks rinīts, kakla kairinājums, deguna blakusdobumu gļotādas pietūkums, postnazālā klepus sindroms, iesnas
Reti	Sāpes balsenē, krākšana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Bieži	Gastroezofageālā refluksa slimība, vemšana, aizcietējums, caureja, vēdera uzpūšanās, vēdera sāpes, zobu sāpes, dispepsija, flatulence, sausa mute
Retāk	Asiņaini izkārnījumi, gastrīts, ierastās vēdera izejas maiņa, atraugas, aftozs stomatīts, sāpīgas smaganas
Reti	Asiņu vemšana, izmainīti izkārnījumi, aplikta mēle
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi, nieze
Retāk	Eritēma, pinnes, pastiprināta svīšana, nakts svīšana
Reti	Smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu, angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, muguras sāpes
Retāk	Muskuļu spazmas, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes
Reti	Locītavu stīvums, kostohondrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Polakiūrija, niktūrija
Reti	Glikozūrija, poliūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Menorāģija
Reti	Izdalījumi no maksts, seksuāla disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Sāpes krūtīs, nespēks
Retāk	Diskomforts krūtīs, gripai līdzīgi simptomi, drudzis, astēnija, savārgums
Reti	Salšana, cista
Izmeklējumi	
Bieži	Patoloģiski aknu funkcionālie testi
Reti	Izmaiņas spermas analīzēs, palielināts C reaktīvā proteīna daudzums, samazināts kalcija daudzums asinīs
* Blakusparādību biežums tiek noteikts no pēcreģistrācijas novērojuma kohorta pētījuma.	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Pirmsreģistrācijas klīniskos pētījumos nav novērots neviens pārdozēšanas gadījums.

Pārdozēšanas gadījumā pēc vajadzības jāveic standarta pasākumi orgānu funkciju uzturēšanai.

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vareniklīns izdalās hemodialīzes ceļā (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr nav pieredzes hemodialīzes izmantošanā vareniklīna pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas zāles nervu sistēmas ārstēšanai; zāles atkarības ārstēšanai, zāles nikotīnkarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BA03

Darbības mehānisms

Vareniklīns ar augstu afinitāti un izteiktu selektivitāti saistās pie $\alpha 4\beta 2$ neironāliem nikotīnjutīgiem acetilholīna receptoriem, kur tas darbojas kā parciāls agonists – viela, kam vienlaicīgi piemīt gan agonista aktivitāte ar zemāku endogēno aktivitāti nekā nikotīnam, gan antagonista īpašības nikotīna klātbūtnē.

Elektrofizioloģiskos pētījumos *in vitro* un neiroķīmiskos pētījumos *in vivo* noskaidrots, ka vareniklīns saistās pie $\alpha 4\beta 2$ neironāliem nikotīnjutīgiem acetilholīna receptoriem un aktivē šos receptorus, taču daudz mazākā mērā nekā nikotīns. Nikotīns cilvēkam saistās ar $\alpha 4\beta 2$ receptora nAChR struktūru, pret kuru vareniklīnam ir daudz augstāka afinitāte. Tādējādi vareniklīns var efektīvi bloķēt nikotīna spēju pilnībā aktivēt $\alpha 4\beta 2$ receptorus un mezolimbisko dopamīna sistēmu, proti, neironālos mehānismus, kuri ir pamatā tieksmei uzsmēķēt un tās radītai labsajūtai. Vareniklīns darbojas izteikti selektīvi un saistās ar receptora $\alpha 4\beta 2$ apakštipu ($K_i=0,15$ nM) daudz aktīvāk nekā ar citiem izplatītiem nikotīnjutīgiem receptoriem ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3400$ nM) vai citiem receptoriem un pārnesējiem ($K_i > 1$ μ M, izņemot 5-HT₃ receptorus: $K_i=350$ nM).

Farmakodinamiskā iedarbība

CHAMPIX efektivitāti smēķēšanas atmešanā nosaka vareniklīna parciāli agonistiskā ietekme uz $\alpha 4\beta 2$ nikotīnjutīgo receptoru, radot efektu, kas ir pietiekams tieksmes un abstinences simptomu atvieglošanai (darbojas kā agonists), vienlaikus vareniklīns samazina nikotīna saistīšanos ar $\alpha 4\beta 2$, tādējādi neļaujot smēķēšanas laikā rasties atalgojošiem un pastiprinošiem efektiem (darbojas kā antagonists).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Smēķēšanas atmešanas terapijas ir sekmīgākas pacientiem, kuri ir motivēti atmet smēķēšanu un kuri saņem papildu konsultācijas un atbalstu.

CHAMPIX efektivitāte smēķēšanas atmešanā pierādīta 3 klīniskos pētījumos ar hroniskiem smēķētājiem (≥ 10 cigaretes dienā). Divi tūkstoši seši simti deviņpadsmit (2619) pacienti saņēma CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā (ar devas titrēšanu ārstēšanās pirmajā nedēļā), 669 pacienti saņēma bupropionu pa 150 mg divas reizes dienā (tāpat ar devas titrēšanu), un 684 pacienti saņēma placebo.

Salīdzinošie klīniskie pētījumi

Divos identiskos, dubultmaskētos, prospektīvos klīniskos pētījumos tika salīdzināta CHAMPIX (1 mg divas reizes dienā), bupropiona ilgstošās darbības tablešu (150 mg divas reizes dienā) un placebo efektivitāte smēķēšanas atmešanā. Abi pētījumi ilga 52 nedēļas - 12 nedēļas pacienti saņēma ārstēšanu, kurai sekoja 40 nedēļas ilga fāze bez ārstēšanās.

Primārais galaiznākuma rezultāts abos pētījumos bija oglekļa monoksīda (CO) rādījums un 4 nedēļu ilga – no 9. līdz 12. pētījuma nedēļai – pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (4W-CQR – 4-week

continuous quit rate). Pēc galvenā gala iznākuma rezultāta CHAMPIX statistiski pārliecinoši bija pārāks par bupropionu un placebo.

Pēc 40 nedēļu ilgās nemedikamentozās fāzes abos pētījumos par vadošo sekundāro gala iznākuma rezultātu izmantots stabilas abstinences rādītājs (CA – *Continuous Abstinence Rate*) pētījuma 52. nedēļā. CA definēts kā ārstēto pacientu daļa, kuri no 9. līdz 52. nedēļai nemaz nav smēķējuši (pat ne reizi nav ievilkuši dūmu) un kuru izelpā CO nepārsniedza 10 ppm. Pirmā un otrā pētījumā iegūtie 4W-CQR (no 9. līdz 12. nedēļai) un CA (no 9. līdz 52. nedēļai) rezultāti atspoguļoti tabulā.

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

Pacientu ziņotie smēķēšanas efekti – tieksme pēc nikotīna, atcelšanas simptomi un pastiprinājums
Abu pētījumu aktīvās terapijas fāzē pacientiem, kas bija randomizēti CHAMPIX grupā, salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā ievērojami pavājinājās tieksme pēc smēķēšanas un atcelšanas simptomu izpausmes. Bez tam CHAMPIX, salīdzinot ar placebo, būtiski samazināja smēķēšanas izraisītos pastiprinošos efektus, kas var nostiprināt smēķēšanas ieradumu pacientiem, kuri ārstēšanās laikā smēķē. Vareniklīna ietekme uz tieksmi pēc smēķēšanas, atcelšanas simptomiem un ieradumu pastiprinošiem efektiem nemedikamentozās, ilglaicīgās novērošanas fāzes laikā nav pētīta.

Abstinences saglabāšanas pētījums

Trešajā pētījumā analizēts, kādu labumu var dot 12 nedēļu ilgs CHAMPIX terapijas papildu kurss abstinences saglabāšanai. Šī pētījuma pacienti (n=1927) saņēma nemaskētu CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā 12 nedēļas pēc kārtas. Pacientus, kas līdz 12. nedēļas beigām bija pārtraukuši smēķēt, randomizēja grupās, lai saņemtu vai nu CHAMPIX (1 mg divas reizes dienā), vai placebo vēl 12 nedēļas, proti, līdz 52 nedēļas ilgā pētījuma beigām.

Pētījuma primārais gala iznākums bija CO apstiprinātas stabilas abstinences rādītājs laika posmā no dubultmaskētās terapijas fāzes 13. līdz 24. nedēļai. Galvenais sekundārais gala iznākums bija stabilas abstinences (CA) rādītājs no pētījuma 13. līdz 52. nedēļai.

Šis pētījums pierāda labvēlīgo efektu, kādu smēķēšanas atmešanā dod 12 nedēļu ilga papildu terapija ar CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā salīdzinājumā ar placebo: CA ziņā pārsvars pār placebo saglabājās līdz pat 52. nedēļai. Galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Starpība (95 % TI)	Varbūtību attiecība (95 % TI)
CA*13.-24.nedēļā	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA*13.-52.nedēļā	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: stabilas abstinences novērtējums

Šobrīd pieejama ierobežota klīniskā pieredze par CHAMPIX efektivitāti attiecībā uz melnās rases pārstāvjiem.

Smēķēšanas atmešana starp 1 un 5 terapijas nedēļām

Vareniklīna drošums un efektivitāte vērtēti smēķētājiem, kuriem bija iespēja atmet smēķēšanu starp 1 un 5 terapijas nedēļām. Šajā 24 nedēļu pētījumā, pacienti 12 nedēļas saņēma terapiju, kurai sekoja 12 nedēļu ilgs novērošanas periods bez terapijas. Četrus nedēļus (9.-12. nedēļā) pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (CQR- *continuous quit rate*) vareniklīna grupā bija 53,9 % un placebo – 19,4 % (starpība=34,5 %, 95 % TI: 27 %-42 %), savukārt stabila abstinence (CA) 9.-24. nedēļā novērota 35,2 % (vareniklīna grupā) vs 12,7 % (placebo) (starpība=22,5 %, 95 % TI: 15,8 %-29,1 %). Pacientiem, kuri nevēlas vai nevar noteikt smēķēšanas atmešanas dienu pirmo 2 nedēļu laikā, var piedāvāt sākt terapiju un atmešanas dienu noteikt piecu nedēļu laikā.

Pētījums ar pacientiem, kuri atkārtoti ārstēti ar CHAMPIX

CHAMPIX tika vērtēts dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 494 pacientus, kuri jau bija mēģinājuši atmet smēķēšanu ar CHAMPIX palīdzību un kuriem tas vai nu nebija izdevies, vai pēc ārstēšanās bija recidīvs. No pētījuma tika izslēgti subjekti, kam iepriekšējā terapijas kursa laikā bija nozīmīgas blakusparādības. Subjekti attiecībā 1:1 tika randomizēti 12 nedēļu ilgai ārstēšanai ar 1 mg CHAMPIX divas reizes dienā (n = 249) vai placebo (n = 245), un pēc ārstēšanas pacienti tika novēroti 40 nedēļu garumā. Šajā pētījumā iekļautie pacienti, mēģinot atmet smēķēšanu, vismaz trīs mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā jau bija vismaz divas nedēļas lietojuši CHAMPIX un smēķējuši vismaz četras nedēļas.

Ar CHAMPIX ārstētajiem pacientiem 9.–12. nedēļā ar CO palīdzību stabila abstinence tika novērota biežāk nekā placebo saņēmušajiem pacientiem. Galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

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

*CA: stabilas abstinences novērtējums

Pakāpeniska pieeja smēķēšanas atmešanai

CHAMPIX tika izvērtēts 52 nedēļas ilgā dubultmaskētā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 1510 pacienti, kuri nespēja vai nevēlējās atmet smēķēšanu četrus nedēļus laikā, taču vēlējās pakāpeniski samazināt smēķēšanas biežumu 12 nedēļu laikā pirms atmešanas. Pacienti tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu CHAMPIX 1 mg divas reizes dienā (n=760) vai placebo (n=750). Pēc tam pacienti tika novēroti līdz 52. nedēļai (ieskaitot). Pacienti tika instruēti samazināt izsmēķēto cigarešu skaitu vismaz par 50 procentiem līdz terapijas 4. nedēļas beigām un pēc tam vēl par 50 procentiem no terapijas ceturtās līdz astotajai nedēļai ar mērķi sasniegt pilnīgu abstinenci 12. nedēļā. Pēc sākotnējās 12 nedēļu biežuma samazināšanas fāzes pacienti turpināja terapiju vēl 12 nedēļas. Pacientiem, kuri bija saņēmuši CHAMPIX, bija būtiski augstāks stabila abstinences novērtējums, salīdzinot ar placebo grupu; galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Varbūtību attiecība (95% TI), p vērtība
CA* 15.- 24.nedēļā	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53) p<0.0001
CA* 21- 52.nedēļā	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50) p<0,0001

*CA: stabilas abstinences novērtējums

CHAMPIX drošuma profils šajā pētījumā atbilda pirmsreģistrācijas pētījumiem.

Pacienti ar kardiovaskulāru slimību

CHAMPIX tika izvērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar stabilu kardiovaskulāru slimību (ar hipertensiju vai bez tās), kura diagnosticēta jau vairāk nekā 2 mēnešus. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu CHAMPIX 1 mg divreiz dienā (n=353) vai placebo (n=350) 12 nedēļas. Pēc tam pacienti tika novēroti 40 nedēļas pēc ārstēšanas. Četrus nedēļu pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (CQR - *continuous quit rate*) vareniklīna grupā bija 47,3 % un placebo – 14,3 %, savukārt stabila abstinence (CA) 9.-52. nedēļā bija 19,8 % (vareniklīna grupā) vs 7,4 % (placebo).

Nāves gadījumus un nopietnus kardiovaskulārus notikumus izskatīja komiteja slēptu datu veidā. Sekojošie izskatītie gadījumi tika novēroti terapijas laikā (vai 30 dienu periodā pēc ārstēšanas) abās terapijas grupās ar sastopamības biežumu ≥ 1 %: nefatāls miokarda infarkts (CHAMPIX grupā 1,1 % vs. placebo 0,3 %) un hospitalizācija stenokardijas gadījumā (0,6 % vs. 1,1 %). Līdz 52 nedēļu ilgā fāzē bez ārstēšanas izskatītie gadījumi bija: nepieciešama koronārā revaskularizācija (2,0% vs. 0,6%), hospitalizācija stenokardijas gadījumā (1,7 % vs. 1,1 %) un diagnosticēta jauna perifēro asinsvadu slimība (PVD) vai nepieciešamība pēc PVD manipulācijas (1,4 % vs. 0,6 %). Dažiem pacientiem bija nepieciešams veikt koronāro revaskularizāciju, kas ir daļa no ārstēšanas nefatāla MĪ gadījumā vai ja notikusi hospitalizācija stenokardijas dēļ. 52 nedēļu ilgā pētījumā kardiovaskulāras nāves gadījumi bija 0,3 % pacientu CHAMPIX grupā un 0,6 % placebo grupā.

Lai sistemātiski izvērtētu CHAMPIX ietekmi uz kardiovaskulāro drošumu, tika veikta 15 klīnisko pētījumu metaanalīze, kurā tika iekļauti 7002 pacienti (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), un ārstēšanas ilgums bija 12 vai vairāk nedēļas. Metaanalīzē tika iekļauts pētījums, kas aprakstīts iepriekš, par pacientiem ar stabilu kardiovaskulāru slimību.

Galvenajā kardiovaskulārā drošuma analīzē tika ietverti smagu kardiovaskulāro notikumu (*MACE – Major Adverse Cardiovascular Events*), tādu kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults, biežums un ilgums. Šīs blakusparādības, kas iekļautas vērtēšanas kritērijos, maskētu datu veidā izskatīja neatkarīga komiteja. Kopumā iekļauto pētījumu metaanalīzē konstatēja, ka radās neliels skaits *MACE* (7 CHAMPIX [0,17 %]; 2 placebo [0,07 %]). Bez tam, neliels skaits *MACE* radās 30 dienu laikā pēc ārstēšanas (13 CHAMPIX [0,31 %]; 6 placebo [0,21 %]).

Metaanalīze liecināja, ka CHAMPIX iedarbības rezultātā pacientiem ārstēšanas laikā *MACE* riska attiecība bija 2,83 (95 % ticamības intervāls no 0,76 līdz 10,55; p=0,12) un 1,95 (95 % ticamības intervāls: no 0,79 līdz 4,82; p=0,15) 30 dienas pēc ārstēšanas. Riska attiecības ir ekvivalentas *MACE* aptuvenajam pieaugumam - 6,5 gadījumi un 6,3 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, atbilstoši iedarbībai. *MACE* riska attiecība bija augstāka smēķējošiem pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem, salīdzinot ar smēķējošiem pacientiem bez kardiovaskulāriem riska faktoriem. Metaanalīzē konstatēja, ka CHAMPIX lietotāju grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija līdzīgi visu cēloņu mirstības rādītāji (6 CHAMPIX [0,14 %]; 7 placebo [0,25 %]), kā arī kardiovaskulārās mirstības rādītāji (2 CHAMPIX [0,05 %]; 2 placebo [0,07 %]).

Kardiovaskulārā drošuma novērtēšanas pētījums pacientiem ar un bez psihiskajiem traucējumiem anamnēzē

CHAMPIX kardiovaskulārais drošums tika novērtēts pētījumā pacientiem ar un bez psihiskajiem traucējumiem (sākotnējais pētījums; skatīt 5.1. apakšpunktu “*Neiropsihiskais drošums*”) un ar ārstēšanu nesaistītā tā pagarinājumā kardiovaskulārā drošuma novērtēšanas pētījumā, kurā tika iesaistīti 4595 no 6293 pacientiem, kuri bija pabeiguši dalību sākotnējā pētījumā (N=8058), veicot novērošanu līdz 52. nedēļai. No visiem sākotnējā pētījumā ārstētajiem pacientiem 1749 pacienti (21,7%) bija pakļauti vidējam kardiovaskulāram riskam un 644 pacienti (8,0%) bija pakļauti augstam kardiovaskulāram riskam, novērtējot pēc Framinghama (*Framingham*) skalas.

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija laiks līdz smagam kardiovaskulāram notikumam (*MACE*), kas tika definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults ārstēšanas laikā. Nāves un kardiovaskulāros notikumus maskētu datu veidā izskatīja neatkarīga komiteja.

Nākamajā tabulā ir sniegti MACE rašanās biežuma un riska attiecības rādītāji visās terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupas rādītājiem, ārstēšanas laikā, kumulatīvi attiecībā pret ārstēšanas laiku plus 30 dienas un līdz pētījuma beigām.

	CHAMPIX N=2016	Bupropions N=2006	NAT N=2022	Placebo N=2014
Terapijas laikā				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Terapijas laikā plus 30 dienas				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Līdz pētījuma beigām				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

CHAMPIX, bupropiona un NAT lietošana netika saistīta ar paaugstinātu nevēlamu kardiovaskulāro notikumu risku smēķētājiem, kuri tika ārstēti līdz 12 nedēļām ilgi un kuri tika novēroti līdz 1 gadam, salīdzinot ar placebo grupu, lai gan relatīvi mazā vispārējo notikumu skaita dēļ saistību nevar pilnībā izslēgt.

Pacienti ar vieglu vai mērenu hroniskas obstruktīvās plaušu slimības (HOPS) formu

CHAMPIX (1 mg divreiz dienā) efektivitāte un drošums smēķēšanas pārtraukšanai pacientiem ar vieglu vai mērenu HOPS formu tika izvērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pētījums ilga 52 nedēļas - 12 nedēļas pacienti saņēma terapiju, kurai sekoja 40 nedēļas ilga fāze bez ārstēšanas. Pētījuma primārais mērķkritērijs bija oglekļa monoksīda (CO) novērtējums un 4 nedēļu ilga – no 9. līdz 12. pētījuma nedēļai – pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (*4W-CQR – 4-week continuous quit rate*). Kā galvenais sekundārais mērķkritērijs tika izmantots stabilas abstinences novērtējums (*CA – Continuous Abstinence Rate*) no 9. līdz 52. pētījuma nedēļai. Vareniklīna drošuma profils, ieskaitot elpošanas sistēmu, ir līdzīgs citos pētījumos iegūtiem rezultātiem vispārējā populācijā. Pētījumā iegūtie *4W-CQR* (no 9. līdz 12. nedēļai) un *CA* (no 9. līdz 52. nedēļai) rezultāti atspoguļoti tabulā:

	4W-CQR	CA (9.-52. nedēļas)
CHAMPIX, (n=248)	42,3 %	18,5 %
Placebo, (n=251)	8,8 %	5,6 %
Varbūtību attiecība (OR)	8,40	4,04
CHAMPIX vs Placebo	p<0,0001	p<0,0001

Pētījums pacientiem ar klīnisku depresiju anamnēzē

Vareniklīna efektivitāte tika apstiprināta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 525 pētāmām personām ar klīnisku depresiju pēdējo 2 gadu laikā vai esošu klīnisku depresiju, kas padodas ārstēšanai. Šajā grupā pacienti, salīdzinot ar vispārīgo populāciju, smēķēšanu pārtrauca vienādā laika periodā. Nepārtrauktas abstinences rādītājs 9. – 12. nedēļā bija 35,9 % personām vareniklīna grupā, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā (OR 3,35 (95 % TI 2,16 – 5,21)) un 9. – 52. nedēļā, bija attiecīgi 20,3 % un 10,4 % (OR 2,36 (95 % TI 1,40 – 3,98)). Pētāmajām personām, kuras lietoja vareniklīnu, biežāk novērotās (≥ 10 %) blakusparādības bija slikta dūša (27,0 %, salīdzinot ar 10,4 % placebo lietotājiem), galvassāpes (16,8 %, salīdzinot ar 11,2 %), dīvaini sapņi (11,3 %, salīdzinot ar 8,2 %), bezmiegs (10,9 %, salīdzinot ar 4,8 %) un aizkaitināmība (10,9 %, salīdzinot ar 8,2 %). Psihiatriskās skalas neliecina par atšķirībām starp vareniklīna un placebo

grupām, un nevienā no ārstēšanas grupām pētījuma laikā depresija vai citi psihiski simptomi kopumā nepastiprinājās.

Pētījums pacientiem ar stabilu šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem:

Vareniklīna drošums un panesamība tika izvērtēta dubultmaskētā pētījumā 128 smēķētājiem ar stabilu šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, kuri lietoja antipsihotiskos medikamentus. Pacienti tika randomizēti 2:1 - vareniklīns (1 mg divreiz dienā) vai placebo 12 nedēļas ar sekojošu 12 nedēļu novērošanu bez terapijas.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas lietoja vareniklīnu, bija slikta dūša (23,8 % vs. 14 % placebo grupā), galvassāpes (10,7 % vs. 18,6 % placebo grupā) un vemšana (10,7 % vs. 9,3 % placebo grupā).

Bezmiegs bija vienīgā no neiropsihiatriskām nevēlamām blakusparādībām, par kuru tika ziņots ≥ 5 % pacientu abās terapijas grupās, turklāt vareniklīna grupā to bija vairāk nekā placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Kopumā nevienā no terapijas grupām netika novērota šizofrēnijas simptomu pasliktināšanās, kas noteikta pēc psihiatrijas skalām, un kopumā nebija pārmaiņu ekstrapiramidālajās pazīmēs. Vareniklīna grupā, salīdzinot ar placebo, vairāk pacientu ziņoja par pašnāvības domām vai rīcību pirms iesaistīšanas pētījumā (dzīves anamnēzē) un pēc aktīvās ārstēšanas beigu perioda (33. līdz 85. dienā pēc pēdējās ārstēšanas devas). Aktīvās ārstēšanas beigu periodā ar pašnāvību saistīto notikumu biežums bija līdzīgs gan pacientu grupā, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, gan ar placebo ārstētajiem pacientiem (attiecīgi 11,3 % vs. 9,3 %). Aktīvās ārstēšanas fāzē, salīdzinot ar fāzi pēc ārstēšanas, vareniklīna grupā nebija procentuālas izmaiņas ar pašnāvību saistītajos notikumos; placebo grupā šī procentuālā attiecība bija zemākā fāzē pēc ārstēšanas. Lai gan nebija neviena pabeigta pašnāvības gadījuma, bija viens ar vareniklīnu ārstēta pacienta pašnāvības mēģinājums, kuram dzīves anamnēzē bijuši vairāki līdzīgi mēģinājumi. Ierobežotais pieejamais informācijas apjoms no šī atsevišķā smēķēšanas atmešanas pētījuma nav pietiekošs, lai izdarītu galīgus secinājumus par drošumu pacientiem ar šizofrēniju un šizoafektīviem traucējumiem.

Neiropsihiskā drošuma pētījums pacientiem ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē

Vareniklīns tika pētīts randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi un placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar psihisku slimību anamnēzē (psihiatrijas grupa, N=4074) un pacienti, kuriem anamnēzē nebija psihisku slimību (nepsihiatrijas grupa, N=3984). Pacienti 18–75 gadu vecuma grupā, kuri smēķē 10 vai vairāk cigarešu dienā, tika randomizēti 1:1:1 vareniklīnam 1 mg divas reizes dienā, bupropionam SR 150 mg divas reizes dienā, nikotīna aizstājējterapijas (NAT) plāksteriem 21 mg/dienā ar pakāpenisku devas samazināšanu vai placebo. Ārstēšanas periods ilga 12 nedēļas. Pēc ārstēšanas perioda pacienti tika novēroti vēl 12 nedēļas.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija šādas neiropsihiskās (NPS) nevēlamās blakusparādības: nopietnas trauksmes gadījumi, depresija, slikta pašsajūta, naidīgums un/vai vidēji smaga vai smaga satraukuma gadījumi, agresija, murgi, halucinācijas, domas par nogalināšanu, mānija, panika, paranoja, psihoze, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība vai izdarīta pašnāvība.

Tālāk tabulā ir norādīts NPS nevēlamo blakusparādību primāro mērķa kritēriju biežums terapijas grupās un riska atšķirības (RA) (95 % TI) salīdzinājumā ar pacientu datiem nepsihiatrijas grupā, kuri lietoja placebo.

Tabulā ir arī ietverts smagas pakāpes NPS nevēlamo blakusparādību (NBP) mērķa kritēriju kopums.

	Nepsihiatrijas grupa N=3984			
	Vareniklīns	Bupropions	NAT	Placebo
Ārstēto pacientu skaits	990	989	1006	999
Primāro NPS NBP mērķa kritēriju kopums, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
NPS NBP mērķa kritēriju kopums ar smagu intensitāti, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NBP — nevēlama blakusparādība; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Nepsihiatrijas grupā kritēriju kopumā ietvertu gadījumu biežums bija zems visās ārstēšanas grupās un līdzīgs vai mazāks katrai aktīvajai ārstēšanai, salīdzinot ar placebo. Salīdzinot primāro mērķa kritēriju kopumu ar placebo, vareniklīna, bupropiona un NAT lietošana nepsihiatrijas grupā nebija saistīta ar paaugstinātu NPS nevēlamo blakusparādību risku (95 % TI vērtība bija zemāka vai nulle).

Kā redzams tālāk tabulā, ārstēšanas un neārstējošā novērošanas periodā nepsihiatrijas grupā, salīdzinot vareniklīna un placebo lietošanu, pacientu skaits ar pašnāvības domām un/vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, saskaņā ar Kolumbijas suīcīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — CSSRS*), bija līdzīgs.

	Nepsihiatrijas grupa N=3984			
	Vareniklīns N=990 n (%)	Bupropions N=989 n (%)	NAT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Ārstēšanas periodā				
Pacientu skaits	988	983	996	995
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Domas par pašnāvību	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Novērošanas periodā				
Pacientu skaits	807	816	800	805
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	1 (0,1)	0	0
Domas par pašnāvību	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NAT- nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Nepsihiatrijas grupā ārstēšanas periodā bija viens pašnāvības gadījums pacientam, kurš tika ārstēts ar placebo.

Tālāk redzamajā tabulā ir norādīts NPS nevēlamo blakusparādību primāro mērķa kritēriju biežums pēc ārstēšanas grupām un RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo psihiatrijas grupā. Ir parādītas arī atsevišķas mērķa kritēriju sastāvdaļas.

Tabulā norādīti arī galvenie NPS NBP mērķa kritēriji ar smagu intensitāti.

	Psihiatrijas grupa N=4074			
	Vareniklīns	Bupropions	NAT	Placebo
Ārstēto pacientu skaits	1026	1017	1016	1015
Galveno NPS NBP mērķa kritēriju kopums, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Primārā NPS NBP mērķa kritērija sastāvdaļas, n (%):				
trauksme ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
depresija ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
slikta pašsajūta ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
naidīgums ^a	0	0	0	0
satraukums ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
agresija ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
murgi ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
halucinācijas ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
domas par nogalināšanu ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
mānija ^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)
psihoze ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
pašnāvnieciska uzvedība ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
domas par pašnāvību ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
pašnāvība ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
NPS NBP mērķa kritēriju kopums ar smagu intensitāti, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NBP — nevēlamas blakusparādības; ^apakāpe — NBP ar smagu intensitāti; ^bpakāpe — NBP ar mērenu un smagu intensitāti; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihiatrijas grupas pacientiem katrā ārstēšanas grupā tika ziņots par vairāk gadījumiem, salīdzinot ar nepsihiatrijas grupas pacientiem. Salīdzinot ar placebo un vērtējot pēc mērķa kritēriju kopuma, psihiatrijas grupā gadījumu sastopamība bija biežāka visām aktīvās ārstēšanas metodēm. Salīdzinot primāro mērķa kritēriju kopumu ar placebo, vareniklīna, bupropiona un NAT lietošana psihiatrijas grupā nebija saistīta ar paaugstinātu NPS nevēlamo blakusparādību risku (95 % TI vērtība iekļāva nulli).

Kā redzams tālāk sniegtajā tabulā, ārstēšanas un neārstējošā novērošanas periodā psihiatrijas grupā, salīdzinot vareniklīna un placebo lietošanu, pacientu skaits ar pašnāvības domām un/vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, saskaņā ar Kolumbijas suīcīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — CSSRS*), bija līdzīgs.

	Psihiatrijas grupa N=4074			
	Vareniklīns N=1026 n (%)	Bupropions N=1017 n (%)	NAT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Ārstēšanas periodā				
Pacientu skaits	1017	1012	1006	1006
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Domas par pašnāvību	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Novērošanas periodā				
Pacientu skaits	833	836	824	791
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Pašnāvnieciska uzvedība	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Domas par pašnāvību	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihiatrijas grupā nav ziņots par pašnāvības gadījumiem.

Šajā pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lietoja vareniklīnu, bija līdzīgas tām, kas tika novērotas pētījumos pirms zāļu laišanas tirgū.

Abās grupās pacientiem, kuri lietoja vareniklīnu, 9.–12. nedēļā un 9.–24. nedēļā novērots stabils CO apstiprinātas stabilas abstinences rādītājs (*continuous abstinence rate* — CA), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja bupropionu, NAT plāksterus un placebo (skatīt tabulu tālāk).

Galvenie efektivitātes rezultāti ir apkopoti tālāk sniegtajā tabulā.

	Nepsihiatrijas grupa	Psihiatrijas grupa
CA 9.–12. n/N (%)		
Vareniklīns	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropions	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NAT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Ārstēšanas salīdzinājums: Izredžu attiecība (95 % TI), p vērtība		
Vareniklīns un placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropions un placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NAT un Placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklīns un bupropions	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklīns un NAT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9.–24. n/N (%)		
Vareniklīns	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropions	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NAT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Ārstēšanas salīdzinājums: Izredžu attiecība (95 % TI), p vērtība		
Vareniklīns un placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropions un placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NAT un placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklīns un bupropions	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklīns un NAT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA — stabilas abstinences rādītājs ; TI — ticamības intervāls; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihoneiroloģiskais drošums; metaanalīzes un eksperimentālie pētījumi

Klīnisko pētījumu datu analīzē netika iegūti pierādījumi par paaugstinātu nopietnu psihoneiroloģisko traucējumu risku vareniklīna lietošanas gadījumā, salīdzinot ar placebo lietošanu. Turklāt neatkarīgos novērošanas pētījumos netika konstatēti nopietnu psihoneiroloģisku traucējumu paaugstināts risks ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nozīmēta nikotīna aizstājējterapija (NAT) vai bupropions.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums nevēlamo blakusparādību dēļ bija 11,4% vareniklīnam, salīdzinot ar 9,7% placebo. Šajā grupā pārtraukšanas biežums ar vareniklīnu ārstētajiem pacientiem visbiežākajām nevēlamajām blakusparādībām bija šādas: slikta dūša (2,7% vs. 0,6% placebo), galvassāpes (0,6% vs. 1,0% placebo), bezmiegs (1,3% vs. 1,2% placebo) un murgaini sapņi (0,2% vs. 0,2% placebo).

Klīnisko pētījumu analīzes rezultāti

Lai izvērtētu pašnāvības domas un pašnāvniecisku uzvedību saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale* — C SSRS), tika veikta 5 randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu pētījumu, kurā piedalījās 1907 pacienti (1130 vareniklīna grupā, 777 placebo grupā), rezultātu metaanalīze. Šajā metaanalīzē tika iekļauti dati no viena pētījuma (N=127), kurā piedalījās pacienti ar šizofrēniju vai šizofrēniskiem traucējumiem anamnēzē, un dati no cita pētījuma (N=525), kurā piedalījās pacienti ar depresiju anamnēzē. Rezultāti neliecināja par pašnāvības domu un/vai pašnāvnieciskas uzvedības pastiprināšanos ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, kā redzams tālāk esošajā tabulā. No 55 pacientiem, kuri ziņoja par pašnāvības domām vai pašnāvniecisku uzvedību, 48 (24 vareniklīna grupā, 24 placebo grupā) bija divos pētījumos, kas iesaistīja pacientus ar šizofrēniju/šizofrēniskiem traucējumiem vai depresiju anamnēzē. Dažiem pacientiem šie traucējumi tika konstatēti citos trīs pētījumos (4 vareniklīna grupā, 3 placebo grupā).

Piecu klīnisko pētījumu par vareniklīna un placebo lietošanas salīdzināšanu metaanalīzē noteiktā pacientu skaita un pašnāvības domu un/vai pašnāvnieciskas uzvedības riska attiecība saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — C SSRS*)

	vareniklīns (N=1130)	placebo (N=777)
Pacienti ar pašnāvības domām un/vai pašnāvniecisku uzvedību* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Gadījumu skaits uz pacientgadiem	325	217
Riska attiecība # (RA; 95% TI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Vienam pacientam no tiem tika konstatēta pašnāvnieciska uzvedība katrā ārstēšanas grupā

** Pacientiem, kuriem gadījumi tika konstatēti līdz pat 30 dienas pēc ārstēšanas; pētījumā procentuālais īpatsvars (%) netika noteikts

Gadījumu skaita RA uz 100 pacientgadiem

Lai novērtētu vareniklīna lietošanas psihoneiroloģisko drošumu, tika veikta 18 randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātu metaanalīze. Šie pētījumi iekļāva iepriekš aprakstītos 5 pētījumus, kuros izmantoja C-SSRS klasifikāciju, un tajos piedalījās kopumā 8521 pacients (5072 vareniklīna grupā, 3449 placebo grupā), no kuriem dažiem bija psihiski traucējumi. Rezultāti uzrādīja līdzīgu kombinētu psihoneiroloģisko traucējumu nevēlamās blakusparādības, kas nebija miega traucējumi, sastopamības biežumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, ar riska attiecību (RA) 1,01 (95 % TI: 0,89-1,15). Šo 18 pētījumu apkopotie dati uzrādīja līdzīgu atsevišķu kategoriju psihisko traucējumu sastopamības biežumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo. Nākamajā tabulā ir sniegti dati par biežāk (≥ 1 %) ziņoto blakusparādību, kas nebija miega traucējumi, kategorijām, kas saistītas ar psihoneiroloģisko drošumu.

Psihiska rakstura blakusparādības, kas radās ≥ 1 % pacientu - skaits no 18 klīnisko pētījumu apkopotajiem datiem

	vareniklīns (N=5072)	placebo (N=3449)
Trauksme un tās simptomi	253 (5,0)	206 (6,0)
Nomākts garastāvoklis un traucējumi	179 (3,5)	108 (3,1)
Garastāvokļa svārstības un traucējumi NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC (*Not Elsewhere Classified*) = citur neklasificēti gadījumi

Skaitis (procentuālais īpatsvars) atbilst pacientu skaitam, kas ziņojuši par blakusparādību

Novērošanas pētījumi

Četros novērošanas pētījumos, kuros katrā iesaistījās 10000–30000 vareniklīna lietotāju, pielāgotajā analīzē salīdzināja smagu psihoneiroloģisko blakusparādību risku, tostarp hospitalizāciju psihoneiroloģisko traucējumu dēļ un letālu, gan neletālu paškaitējumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nozīmēta NAT vai bupropiona lietošana. Visi bija retrospektīvi kohorta pētījumi, un tajos iesaistījās pacienti ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē. Visos pētījumos izmantoja statistikas metodes, lai kontrolētu blakus faktorus, tostarp selektīvu vareniklīna nozīmēšanu veselākiem pacientiem, lai gan pastāv papildu sajaukšanās risks. Divos pētījumos netika konstatēta riska atšķirība starp hospitalizāciju psihoneiroloģisko traucējumu dēļ un vareniklīna un nikotīna plākstera lietotājiem (riska attiecība [RA] 1,14; 95 % ticamības intervāls (TI): 0,56-2,34 pirmajā pētījumā un 0,76; 95 % TI: 0,40-1,46 otrajā pētījumā). Iespējas noteikt atšķirības šajos divos pētījumos bija ierobežotas. Trešajā pētījumā starp vareniklīna un bupropiona lietotājiem (RA 0,85; 95% TI: 0,55-1,30) netika konstatēta riska atšķirība psihiskajām blakusparādībām, kuras diagnosticēja neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējuma laikā vai stacionārās uzņemšanas laikā. Pamatojoties uz pēcreģistrācijas laikā saņemtajiem ziņojumiem, bupropiona lietošana var būt saistīta ar psihoneiroloģiskajiem traucējumiem.

Ceturtajā pētījumā netika iegūti pierādījumi par augstāku letālu vai neletālu paškaitējuma risku (RA 0,88; 95 % TI: 0,52-1,49) pacientiem, kuriem nozīmēts vareniklīns, salīdzinot ar pacientiem, kuriem

nozīmēta NAT. Konstatēto pašnāvības gadījumu skaits trīs mēnešus pēc jebkādu zāļu nozīmēšanas sākuma bija retāks (divi gadījumi no 31260 vareniklīna un seši no 81545 NAT lietotājiem).

Grūtnieču kohortas pētījums

Populācijas Kohortas pētījumā tika salīdzināti dati, kas iegūti par zīdaiņiem, kuri tika pakļauti CHAMPIX *in utero* (N=335), zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja (N=78412), un zīdaiņiem, kuru mātes nesmēķēja (N=806438). Šajā pētījumā, salīdzinot ar zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja, zīdaiņiem, kuri tika pakļauti CHAMPIX *in utero*, bija mazāks iedzimto pataloģiju gadījumu skaits (3,6% vs. 4,3%), nedzīvi dzimušu bērnu gadījumu skaits (0,3% vs. 0,5%), priekšlaicīgi dzimušu bērnu gadījumu skaits (7,5% vs. 7,9%), mazu gestācijas vecumam gadījumu skaits (12,5% vs. 17,1%) un priekšlaicīgas membrānu pārplīšanas gadījumu skaits (3,6% vs. 5,4%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vareniklīns maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 3-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc atkārtotām perorālām devām veselīgiem brīvprātīgiem, vienmērīgas koncentrācijas līmenis tika sasniegts 4 dienu laikā. Pēc lietošanas perorāli praktiski viss preparāts uzsūcas, un tā sistēmiskā pieejamība ir augsta. Uzturs vai lietošanas laiks vareniklīna perorālo biopieejamību neietekmē.

Izklīde

Vareniklīns izplatās audos, arī galvas smadzenēs. Koncentrācijas līdzsvara stāvoklī tā izplatības tilpums ir 415 litri (%CV=50). Ar plazmas olbaltumvielām vareniklīns saistās vāji ($\leq 20\%$), to neietekmē ne pacienta vecums, ne nieru darbība. Grauzējiem vareniklīns šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Vareniklīns metabolizējas minimāli, 92 % izdalās urīnā neizmainītā veidā, un mazāk par 10 % tiek izvadīts metabolītu formā. Urīnā nelielā daudzumā izdalās metabolīti – vareniklīna N-karbamoilglikuronīds un hidroksivareniklīns. Asinīs 91 % no vielām, kas saistītas ar preparātu, veido vareniklīns. Nelielos daudzumos asinīs cirkulē vareniklīna metabolīti vareniklīna N-karbamoilglikuronīds un N-glikozilvareniklīns.

In vitro pētījumi liecina, ka vareniklīns neinhibē citohroma P450 enzīmus ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Pārbaudīta šādu P450 enzīmu iespējamā inhibīcija: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4/5. Arī cilvēka hepatocītos *in vitro* vareniklīns neinducēja citohroma P450 enzīmus 1A2 and 3A4. Tādēļ vareniklīns nevarētu mainīt tādu vielu farmakokinētiku, kuras metabolizē galvenokārt citohroma P450 enzīmi.

Eliminācija

Vareniklīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 24 stundas. Vareniklīna renālais klīrens galvenokārt notiek glomerulāras filtrācijas ceļā vienlaikus ar aktīvu tubulāru sekrēciju, piedaloties organisko katjonu transportproteīnam OKT2 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Vareniklīnam, lietojot vienu, atsevišķu (0,1-3 mg) devu vai atkārtotas 1-3 mg devas dienā, piemīt lineāra kinētika.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Speciāli farmakokinētikas pētījumi un populāciju farmakokinētiskā analīze rāda, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību vareniklīna farmakokinētiskā atkarībā no vecuma, rases piederības, dzimuma, smēķēšanas un vienlaicīgi lietotiem zāļu līdzekļiem.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā vareniklīns aknās metabolizējas nenozīmīgos daudzumos, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vareniklīna farmakokinētika varētu būt neizmainīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Novērots, ka pacientiem ar vieglas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss > 50 ml/min un ≤ 80 ml/min) vareniklīna farmakokinētika nemainās. Pacientiem ar mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min un ≤ 50 ml/min) vareniklīna ekspozīcija ir 1,5 reizes lielāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min). Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vareniklīna ekspozīcija bija 2,1 reizes lielāka. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vareniklīns labi izvadās hemodialīzes ceļā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Vareniklīna farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (65-75 gadu vecumā) ar normālu nieru darbību ir tāda pati kā gados jauniem pieaugušiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Par gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem lasāms 4.2. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Vienreizējas vai vairāku vareniklīna devu farmakokinētika tika pētīta pediātriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem (ieskaitot), un tā bija aptuveni proporcionāla devai pētītajā 0,5 mg līdz 2 mg dienas devu diapazonā. Līdzsvara sistēmiskā iedarbība pusaudžiem ar ķermeņa masu > 55 kg, vērtējot pēc AUC (0-24), bija līdzīga iedarbībai, kura tika novērota, lietojot tādas pašas devas pieaugušo populācijā. Ja 0,5 mg deva tika lietota divas reizes dienā pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤ 55 kg, vareniklīna dienas līdzsvara iedarbība bija vidēji augstāka (aptuveni par 40 %), salīdzinot ar to, kura norādīta pieaugušo populācijai. Efektivitāte un drošums bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīts, un devu rekomendācijas nav dotas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati, kas iegūti konvencionālos pētījumos par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, ietekmi uz auglīgumu, embrionālo un fetālo attīstību, neliecina par konkrētu risku cilvēkam. Žurku tēviņiem, kas 2 gadus saņēma vareniklīnu, novērots no devas atkarīgs hibernomas ("brūno" taukaudu audzējs) izplatības pieaugums. Žurku mātīšu, kuras grūsnības periodā saņēma vareniklīnu, mazuļiem konstatēts mazāks auglīgums un pastiprināta satrūkšanās reakcija uz skaņas kairinājumu (skatīt 4.6. apakšpunktu). Šie efekti novēroti tikai pie koncentrācijām, kas ievērojami pārsniedz maksimālo pieļaujamo koncentrāciju cilvēkam, tādēļ klīniski tam ir visai maza nozīme. Neklīniskie dati rāda, ka vareniklīnam ir pastiprinošas īpašības, kaut gan ar zemāku potenci nekā nikotīnam. Klīniskajos pētījumos ar cilvēkiem vareniklīns uzrādīja zemāku atkarības potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodolā:

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts
Nātrija kroskarmeloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalkā:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 400
Indigokarmīna-alumīnija krāsviela (E132)
Triacetīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pudelītes: 2 gadi.
Blisteri: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteri: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
ABPE pudelīte: zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Uzturošās terapijas iepakojumi

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 28 x 1 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 28 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 112 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 140 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 28 x 1 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 28 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 112 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē iepakojumā, kas satur 140 x 1 mg apvalkotās tabletes kartona kastītē.

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas nosegts ar alumīnija folijas/ polietilēna plēvi, satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 26. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 29. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg apvalkotās tabletes

CHAMPIX 1 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 0,5 mg apvalkotā tablete satur 0,5 mg vareniklīna (Vareniclinum) (tartrāta formā)

Katra 1 mg apvalkotā tablete satur 1 mg vareniklīna (Vareniclinum) (tartrāta formā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

0,5 mg apvalkotās tabletes, 4 mm x 8 mm: baltas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iespiests „Pfizer” un otrā pusē – „CHX 0.5”.

1 mg apvalkotās tabletes, 5 mm x 10 mm: gaiši zilas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iespiests „Pfizer” un otrā pusē – „CHX 1.0”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CHAMPIX ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem kā līdzeklis smēķēšanas atmešanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā vareniklīna deva ir 1 mg divas reizes dienā pēc tam, kad 1 nedēļu veikta devas titrēšana, kā norādīts tabulā.

1.–3. dienā	0,5 mg vienu reizi dienā
4.–7. dienā	0,5 mg divas reizes dienā
No 8. dienas līdz terapijas beigām	1 mg divas reizes dienā

Pacientam jānosaka diena, no kuras viņš vairs nesmēķēs. CHAMPIX parasti jāsāk lietot 1–2 nedēļas pirms šī datuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CHAMPIX jālieto 12 nedēļas.

Lai uzturētu abstinenci pacientiem, kuri 12. nedēļas beigās ir sekmīgi atmetuši smēķēšanu, var apsvērt vēl viena 12 nedēļas ilga CHAMPIX kursa pa 1 mg divas reizes dienā nozīmēšanu.(skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smēķēšanas pakāpenisku atmešanu, lietojot CHAMPIX, var apsvērt pacientiem, kuri nespēj vai nevēlas atmet smēķēšanu uzreiz. Pacientiem ir jāsamazina smēķēšanas biežums terapijas pirmo 12 nedēļu laikā un pilnībā jāatmet smēķēšana terapijas beigās. Pēc tam pacientiem ir vēl 12 nedēļas jāturpina lietot CHAMPIX - kas kopā veidos 24 terapijas nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir motivācija atstāt smēķēšanu, bet tas nav izdevies iepriekšējā CHAMPIX terapijas kursa laikā vai arī ir bijis recidīvs, var palīdzēt vēl viens atmešanas mēģinājums, lietojot CHAMPIX (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri nepanes CHAMPIX nevēlamās blakusparādības, devu var uz laiku vai pastāvīgi samazināt līdz 0,5 mg divas reizes dienā.

Smēķēšanas atmešanas terapijā risks atsākt smēķēšanu ir lielāks tūlīt pēc terapijas beigām. Pacientiem, kuriem smēķēšanas atsākšanas risks ir liels, var nozīmēt pakāpenisku devas samazināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā gados vecākiem cilvēkiem mēdz pavājināties nieru darbība, parakstot šīs zāles, jāņem vērā pacienta nieru stāvoklis.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas pakāpes (kreatinīna klīrenss >50 ml/min un ≤80 ml/min) vai mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≥30 ml/min un ≤ 50 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar mērenas pakāpes nieru mazspēju, kuriem rodas neizturamas blakusparādības, devu var samazināt līdz 1 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ieteicamā CHAMPIX deva ir 1 mg vienu reizi dienā. Pirmajās trīs terapijas dienās lieto 0,5 mg vienu reizi dienā, un pēc tam devu palielina līdz 1 mg vienu reizi dienā. Tā kā nav pietiekamas klīniskas pieredzes par CHAMPIX lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, šādiem pacientiem ārstēšanu ar CHAMPIX nerekomendē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

CHAMPIX drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

CHAMPIX tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai, tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. CHAMPIX var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smēķēšanas atmešanas efekts

Fizioloģiskās pārmaiņas, atmetot smēķēšanu ar CHAMPIX lietošanu vai bez tās, var mainīt dažu zāļu farmakokinētiku vai farmakodinamiku, tādēļ var būt nepieciešama to devas pielāgošana (piemēram, teofilīns, varfarīns un insulīns). Tā kā smēķēšana inducē CYP1A2, atmetot smēķēšanu, var pieaugt CYP1A2 substrātu līmenis plazmā.

Neiropsihiskie simptomi

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri mēģina atmet smēķēšanu, lietojot CHAMPIX, novērotas izmaiņas uzvedībā vai domāšanā, trauksme, psihoze, garastāvokļa svārstības, agresīva uzvedība, depresija, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības mēģinājums.

Tika veikts apjomīgs randomizēts, dubultmaskēts, placebo un aktīvi kontrolēts pētījums, kurā nopietnu neiropsihisku gadījumu risks tika salīdzināts pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiski traucējumi, ar pacientiem, kuriem to nebija, un kuri ārstēšanā pret smēķēšanu lietoja vareniklīnu, bupropionu, nikotīna aizstājējterapijas (NAT) plāksterus vai placebo. Primārais drošuma kritērijs bija neiropsihisko nevēlamo blakusparādību kopums, par kurām tika ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Primāros mērķa kritērijus salīdzinot ar placebo, vareniklīna lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiski traucējumi, un pacientiem, kuriem to nebija, netika saistīta ar paaugstinātu nopietnu neiropsihisku nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu **Farmakodinamiskās īpašības** — *Pētījumi pacientiem ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē*).

Nomākts garastāvoklis, kas retos gadījumos noved pie domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājuma, var būt nikotīna lietošanas pārtraukšanas simptoms.

Medicīnas speciālistiem jābūt informētiem par nopietnu depresīvu simptomu rašanās iespējamību pacientiem, kuri mēģina atmet smēķēšanu, neatkarīgi no tā, vai viņi ārstējas pret to vai nē. Ja vareniklīna lietošanas laikā rodas nopietni depresīvi simptomi, pacientiem nekavējoties jāpārtrauc lietot vareniklīnu un jāsaazinās ar veselības aprūpes speciālistu, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanās procesu.

Pacienti ar psihisku slimību anamnēzē

Smēķēšanas pārtraukšana, izmantojot farmakoterapiju vai bez tās, var būt saistīta ar psihiskas slimības (piem., depresijas) saasināšanos.

CHAMPIX smēķēšanas atmešanas pētījumos iegūti dati par pacientiem ar psihiskām slimībām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smēķēšanas atmešanas klīniskajā pētījumā par neiropsihiskām nevēlamām blakusparādībām biežāk tika ziņots par pacientiem, kuriem anamnēzē bija psihiskas slimības, salīdzinot ar pacientiem, kuriem anamnēzē to nebija, neatkarīgi no izmantotās terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar psihisku slimību anamnēzē jāpievērš īpaša uzmanība, un šie pacienti attiecīgi jāinformē.

Krampji

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par krampjiem ar CHAMPIX ārstētiem pacientiem ar vai bez krampju lēkmēm anamnēzē. CHAMPIX jālieto piesardzīgi pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem stāvokļiem, kas pazemina krampju sliekšni.

Terapijas pārtraukšana

Pēc terapijas beigām, pārtraucot lietot CHAMPIX līdz pat 3 % lietotāju novēroja paaugstinātu uzbudināmību, vēlēšanos smēķēt, depresiju un/vai bezmiegu. Ārstam par to attiecīgi jāinformē pacients un jāpārrunā iespējamā devas samazināšanas nepieciešamība.

Kardiovaskulāri notikumi

Pacientiem, kuri lieto CHAMPIX, nepieciešams norādīt uz nepieciešamību ziņot savam ārstam par jaunu kardiovaskulāru simptomu rašanos vai esošo pasliktināšanos, kā arī nekavējoties meklēt

medicīnisko palīdzību, ja parādās miokarda infarkta vai insulta pazīmes un simptomi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas pacientiem, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, tika novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot angioedēmu. Klīniskie simptomi ietvēra sejas, mutes dobuma (mēles, lūpu un smaganu), kakla (rīkles un balsenes) un ekstremitāšu tūsku. Reti saņemti ziņojumi par dzīvībai bīstamu angioedēmu, kas prasa neatliekamu medicīnisko palīdzību smagu elpošanas traucējumu dēļ. Pacienti pie šādu simptomu parādīšanās jāpārtrauc vareniklīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Ādas reakcijas

Tāpat pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas pacientiem, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, reti tika novērotas smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu. Tā kā šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas, pacientiem jāpārtrauc vareniklīna lietošana pie pirmām izsitumu vai ādas reakcijas pazīmēm un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Spriežot pēc vareniklīna īpašībām un līdzšinējās klīniskās pieredzes, CHAMPIX nepiemīt klīniski būtiska mijiedarbība ar citām zālēm. Netiek ieteikts pielāgot CHAMPIX vai tālāk minēto zāļu devas, ja tos lieto kombinācijā ar CHAMPIX.

In vitro pētījumi neliecina, ka vareniklīns varētu mainīt citohroma P450 enzīmu primāri metabolizēto savienojumu farmakokinētiku.

Turklāt metabolisma ceļā izvadās tikai 10 % vareniklīna, tāpēc maz ticams, ka aktīvās vielas, kuras ietekmē citohroma P450 sistēmu, varētu mainīt vareniklīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tāpēc CHAMPIX devas pielāgošana nav nepieciešama.

In vitro pētījumi rāda, ka vareniklīns terapeitiskās koncentrācijās cilvēkam nekavē nieru transportproteīnus. Tādēļ nav sagaidāms, ka vareniklīns varētu ietekmēt aktīvās vielas, kuras izdalās renālās sekrēcijas ceļā (piemēram, metformīns; skatīt tālāk).

Metformīns

Vareniklīns neietekmēja metformīna farmakokinētiku. Arī metformīns nemainīja vareniklīna farmakokinētiku.

Cimetidīns

Cimetidīna lietošana vienlaicīgi ar vareniklīnu palielināja vareniklīna sistēmisko ekspozīciju par 29 %, jo samazinājās vareniklīna renālais klīrenss. Pacienti ar normālu nieru funkciju un pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes nieru mazspēju, vienlaicīgi lietojot cimetidīnu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar smagas pakāpes nieru mazspēju cimetidīnu un vareniklīnu nedrīkst kombinēt.

Digoksīns

Vareniklīns nemainīja digoksīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku.

Varfarīns

Vareniklīns nemainīja varfarīna farmakokinētiku. Protrombīna laiks (INR) vareniklīna ietekmē nemainījās. Smēķēšanas atmešana kā tāda var radīt varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alkohols: pieejami ierobežoti klīniskie rezultāti attiecībā par iespējamo alkohola mijiedarbību ar vareniklīnu. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas alkohola intoksikācijas iedarbības gadījumiem ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem. Cēloņsakarība starp šiem gadījumiem un vareniklīna lietošanu nav pierādīta.

Lietošana kombinācijā ar citiem līdzekļiem, kas atvieglo smēķēšanas atmešanu

Bupropions

Vareniklīns nemainīja bupropiona līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku.

Nikotīna aizstājējterapija (NAT)

Smēķētājiem, kuri 12 dienas lietoja vareniklīnu un transdermālu NAT, izmērot asinsspiedienu pētījuma pēdējā dienā, konstatēts statistiski nozīmīgs vidējā sistoliskā spiediena kritums (vidēji 2,6 mmHg). Šajā pētījumā pacientiem, kuri saņēma kombinēto terapiju, slikta dūša, galvassāpes, vemšana, reibonis, dispepsija un nespēks novērots biežāk nekā pacientiem, kuri lietoja tikai NAT.

CHAMPIX drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citiem līdzekļiem, kas atvieglo smēķēšanas atmešanu, nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Saskaņā ar mērenu daudzumu datu par vareniklīna lietošanu grūtniecēm netika novērotas nekādas malformācijas vai augļa/jaundzimušā toksicitāte (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā sievietēm grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no vareniklīna lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vareniklīns izdalās mātes pienā cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka vareniklīns izdalās pienā. Par bērna barošanas ar krūti turpināšanu/ pārtraukšanu vai CHAMPIX lietošanas turpināšanu/ pārtraukšanu jāizšķiras, ņemot vērā ieguvumu bērnam, turpinot barošanu ar krūti, un ieguvumu mātei no CHAMPIX terapijas.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniski dati par vareniklīna ietekmi uz fertilitāti.

Balstoties uz preklīniskajiem standarta fertilitātes pētījumiem žurku mātītēm un tēviņiem, netika atklāts iespējamais kaitējums cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CHAMPIX maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. CHAMPIX var izraisīt reiboni, miegainību un pārejošu samaņas zudumu, tādējādi ietekmējot spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem iesaka nevadīt transportlīdzekļi, nestrādāt ar sarežģītām iekārtām vai iesaistīties citās, potenciāli bīstamās darbībās, kamēr nav skaidrs, vai šīs zāles ietekmē spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smēķēšanas atmešana neatkarīgi no tā, vai tiek vai netiek lietoti medikamenti atmešanas atvieglošanai, saistās ar dažādiem simptomiem. Pacientiem, kas cenšas atmet smēķēšanu, novērots, piemēram, disforisks vai depresīvs noskaņojums, bezmiegs, aizkaitināmība, neapmierinātība vai dusmas, trauksme, grūtības koncentrēties, nemiers, palēnināta sirdsdarbība, ēstgribas pastiprināšanās vai ķermeņa masas palielināšanās. Nav mēģināts, plānojot pētījumu vai analizējot CHAMPIX pētījumu rezultātus, nodalīt blakusparādības, kas saistāmas ar pētāmā preparāta lietošanu, no blakusparādībām, kuras varētu būt saistītas ar atturēšanos no nikotīna. Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts ir iegūts, izvērtējot datus no pirmsreģistrācijas 2.–3. fāzes pētījumiem, un atjaunināts, apkopojot datus no 18 placebo kontrolētiem pirmsreģistrācijas un pēcreģistrācijas pētījumiem, kuros bija iekļauti aptuveni 5000 pacienti, kuri saņēma varenklīnu.

Pacientiem, kuri pēc sākotnējā titrēšanas perioda saņēma ieteikto 1 mg devu divas reizes dienā, visbiežāk novērotā blakusparādība bija slikta dūša (28,6 %). Lielākajā daļā gadījumu slikta dūša parādījās pašā ārstēšanās sākumā, bija viegla vai mēreni izteikta un reti kļuva par iemeslu ārstēšanās pārtraukšanai.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulā norādītas visas blakusparādības, kas novērotas biežāk nekā placebo grupā. Tās sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Nazofaringīts
Bieži	Bronhīts, sinusīts
Retāk	Sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Samazināts trombocītu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Palielināta ķermeņa masa, pavājināta ēstgriba, pastiprināta ēstgriba
Retāk	Hiperglikēmija
Reti	Cukura diabēts, polidipsija
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Murgaini sapņi, bezmiegs
Retāk	Domas par pašnāvību, agresija, panikas reakcija, domāšanas traucējumi, nemiers, garastāvokļa svārstības, depresija*, trauksme*, halucinācijas*, pastiprināts libido, pavājināts libido
Reti	Psihoze, mēnessērdzība, izmainīta uzvedība, disforija, palēnināta domāšana
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība, reibonis, izmainīta garšas sajūta
Retāk	Krampji, tremors, letarģija, hipoestēzija
Reti	Insults, hipertonijs, dizartrijs, koordinācijas traucējumi, samazināta garšas sajūta, diennakts miega ritma traucējumi
Nav zināmi	Pārejošs samaņas zudums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Acu bojājumi	
Retāk	Konjunktivīts, sāpes acīs
Reti	Skotoma, sklēras krāsas maiņa, midriāze, fotofobija, miopija, acu asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Miokarda infarkts, stenokardija, tahikardija, sirdsklauves, paātrināta sirds darbība
Reti	Ātriju fibrilācija, ST segmenta depresija elektrokardiogrammā, T viļņa amplitūdas samazināšanās elektrokardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināts asinsspiediens, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa, klepus
Retāk	Augšējo elpceļu infekcijas, aizlikti elpceļi, disfonija, alerģisks rinīts, kakla kairinājums, deguna blakusdobumu gļotādas pietūkums, postnazālā klepus sindroms, iesnas
Reti	Sāpes balsenē, krākšana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Bieži	Gastroezofageālā refluksa slimība, vemšana, aizcietējums, caureja, vēdera uzpūšanās, vēdera sāpes, zobu sāpes, dispepsija, flatulence, sausa mute
Retāk	Asiņaini izkārnījumi, gastrīts, ierastās vēdera izejas maiņa, atraugas, aftozs stomatīts, sāpīgas smaganas
Reti	Asiņu vemšana, izmainīti izkārnījumi, aplikta mēle
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi, nieze
Retāk	Eritēma, pinnes, pastiprināta svīšana, nakts svīšana
Reti	Smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu, angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Biežāk	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, muguras sāpes
Retāk	Muskuļu spazmas, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes
Reti	Locītavu stīvums, kostohondrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Polakiūrija, niktūrija
Reti	Glikozūrija, poliūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Menorāģija
Reti	Izdalījumi no maksts, seksuāla disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Sāpes krūtīs, nespēks
Retāk	Diskomforts krūtīs, gripai līdzīgi simptomi, drudzis, astēnija, savārgums
Reti	Salšana, cista
Izmeklējumi	
Bieži	Patoloģiski aknu funkcionālie testi
Reti	Izmaiņas spermas analīzēs, palielināts C reaktīvā proteīna daudzums, samazināts kalcija daudzums asinīs
* Blakusparādību biežums tiek noteikts no pēcreģistrācijas novērojuma kohorta pētījuma.	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pirmsreģistrācijas klīniskos pētījumos nav novērots neviens pārdozēšanas gadījums.

Pārdozēšanas gadījumā pēc vajadzības jāveic standarta pasākumi orgānu funkciju uzturēšanai.

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vareniklīns izdalās hemodialīzes ceļā (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr nav pieredzes hemodialīzes izmantošanā vareniklīna pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas zāles nervu sistēmas ārstēšanai; zāles atkarības ārstēšanai, zāles nikotīnatarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BA03

Darbības mehānisms

Vareniklīns ar augstu afinitāti un izteiktu selektivitāti saistās pie $\alpha 4\beta 2$ neironāliem nikotīnjutīgiem acetilholīna receptoriem, kur tas darbojas kā parciāls agonists – viela, kam vienlaicīgi piemīt gan agonista aktivitāte ar zemāku endogēno aktivitāti nekā nikotīnam, gan antagonista īpašības nikotīna klātbūtnē.

Elektrofizioloģiskos pētījumos *in vitro* un neiroķīmiskos pētījumos *in vivo* noskaidrots, ka vareniklīns saistās pie $\alpha 4\beta 2$ neironāliem nikotīnjutīgiem acetilholīna receptoriem un aktivē šos receptorus, taču daudz mazākā mērā nekā nikotīns. Nikotīns cilvēkam saistās ar $\alpha 4\beta 2$ receptora nAChR struktūru, pret kuru vareniklīnam ir daudz augstāka afinitāte. Tādējādi vareniklīns var efektīvi bloķēt nikotīna spēju pilnībā aktivēt $\alpha 4\beta 2$ receptorus un mezolimbisko dopamīna sistēmu, proti, neironālos mehānismus, kuri ir pamatā tieksmei uzsmēķēt un tās radītai labsajūtai. Vareniklīns darbojas izteikti selektīvi un saistās ar receptora $\alpha 4\beta 2$ apakštipu ($K_i=0,15$ nM) daudz aktīvāk nekā ar citiem izplatītiem nikotīnjutīgiem receptoriem ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3400$ nM) vai citiem receptoriem un pārnēsējiem ($K_i > 1$ μ M, izņemot 5-HT₃ receptorus: $K_i=350$ nM).

Farmakodinamiskā iedarbība

CHAMPIX efektivitāti smēķēšanas atmešanā nosaka vareniklīna parciāli agonistiskā ietekme uz $\alpha 4\beta 2$ nikotīnjutīgo receptoru, radot efektu, kas ir pietiekams tieksmes un abstinences simptomu atvieglošanai (darbojas kā agonists), vienlaikus vareniklīns samazina nikotīna saistīšanos ar $\alpha 4\beta 2$, tādējādi neļaujot smēķēšanas laikā rasties atalgojošiem un pastiprinošiem efektiem (darbojas kā antagonists).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Smēķēšanas atmešanas terapijas ir sekmīgākas pacientiem, kuri ir motivēti atmest smēķēšanu un kuri saņem papildu konsultācijas un atbalstu.

CHAMPIX efektivitāte smēķēšanas atmešanā pierādīta 3 klīniskos pētījumos ar hroniskiem smēķētājiem (≥ 10 cigaretes dienā). Divi tūkstoši seši simti deviņpadsmit (2619) pacienti saņēma CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā (ar devas titrēšanu ārstēšanās pirmajā nedēļā), 669 pacienti

saņēma bupropionu pa 150 mg divas reizes dienā (tāpat ar devas titrēšanu), un 684 pacienti saņēma placebo.

Salīdzinošie klīniskie pētījumi

Divos identiskos, dubultmaskētos, prospektīvos klīniskos pētījumos tika salīdzināta CHAMPIX (1 mg divas reizes dienā), bupropiona ilgstošās darbības tablešu (150 mg divas reizes dienā) un placebo efektivitāte smēķēšanas atmešanā. Abi pētījumi ilga 52 nedēļas - 12 nedēļas pacienti saņēma ārstēšanu, kurai sekoja 40 nedēļas ilga fāze bez ārstēšanās.

Primārais gala iznākuma rezultāts abos pētījumos bija oglekļa monoksīda (CO) rādījums un 4 nedēļu ilga – no 9. līdz 12. pētījuma nedēļai – pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (4W-CQR – 4-week continuous quit rate). Pēc galvenā gala iznākuma rezultāta CHAMPIX statistiski pārliecinoši bija pārāks par bupropionu un placebo.

Pēc 40 nedēļu ilgās nemedikamentozās fāzes abos pētījumos par vadošo sekundāro gala iznākuma rezultātu izmantots stabilas abstinences rādītājs (CA – Continuous Abstinence Rate) pētījuma 52. nedēļā. CA definēts kā ārstēto pacientu daļa, kuri no 9. līdz 52. nedēļai nemaz nav smēķējuši (pat ne reizi nav ievilkuši dūmu) un kuru izelpā CO nepārsniedza 10 ppm. Pirmā un otrā pētījumā iegūtie 4W-CQR (no 9. līdz 12. nedēļai) un CA (no 9. līdz 52. nedēļai) rezultāti atspoguļoti tabulā.

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

Pacientu ziņotie smēķēšanas efekti – tieksme pēc nikotīna, atcelšanas simptomi un pastiprinājums

Abu pētījumu aktīvās terapijas fāzē pacientiem, kas bija randomizēti CHAMPIX grupā, salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā, ievērojami pavājinājās tieksme pēc smēķēšanas un atcelšanas simptomu izpausmes. Bez tam CHAMPIX, salīdzinot ar placebo, būtiski samazināja smēķēšanas izraisītos pastiprinošos efektus, kas var nostiprināt smēķēšanas ieradumu pacientiem, kuri ārstēšanās laikā smēķē. Vareniklīna ietekme uz tieksmi pēc smēķēšanas, atcelšanas simptomiem un ieradumu pastiprinošiem efektiem nemedikamentozās, ilglaicīgās novērošanas fāzes laikā nav pētīta.

Abstinences saglabāšanas pētījums

Trešajā pētījumā analizēts, kādu labumu var dot 12 nedēļas ilgs CHAMPIX terapijas papildu kurss abstinences saglabāšanai. Šī pētījuma pacienti (n=1927) saņēma nemaskētu CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā 12 nedēļas pēc kārtas. Pacientus, kas līdz 12. nedēļas beigām bija pārtraukuši smēķēt, randomizēja grupās, lai saņemtu vai nu CHAMPIX (1 mg divas reizes dienā), vai placebo vēl 12 nedēļas, proti, līdz 52 nedēļas ilga pētījuma beigām.

Pētījuma primārais gala iznākums bija CO apstiprinātas stabilas abstinences rādītājs laika posmā no dubultmaskētās terapijas fāzes 13. līdz 24. nedēļai. Galvenais sekundārais gala iznākums bija stabilas abstinences (CA) rādītājs no pētījuma 13. līdz 52. nedēļai.

Šis pētījums pierāda labvēlīgo efektu, kādu smēķēšanas atmešanā dod 12 nedēļas ilga papildu terapija ar CHAMPIX pa 1 mg divas reizes dienā salīdzinājumā ar placebo: CA ziņā pārsvars pār placebo saglabājās līdz pat 52. nedēļai. Galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Starpība (95 % TI)	Varbūtību attiecība (95 % TI)
CA*13. – 24.nedēļā	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA*13. – 52.nedēļā	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: stabilas abstinences novērtējums

Šobrīd pieejama ierobežota klīniskā pieredze par CHAMPIX efektivitāti attiecībā uz melnās rases pārstāvjiem.

Smēķēšanas atmešana starp 1 un 5 terapijas nedēļām

Vareniklīna efektivitāte un drošums vērtēts smēķētājiem, kuriem bija iespēja atmest smēķēšanu starp 1 un 5 terapijas nedēļām. Šajā 24 nedēļu pētījumā, pacienti 12 nedēļas saņēma terapiju, kurai sekoja 12 nedēļu ilgs novērošanas periods bez terapijas. Četrus nedēļus (9.-12. nedēļā) pilnīga atturēšanas no smēķēšanas (CQR- *continuous quit rate*) vareniklīna grupā bija 53,9 % un placebo – 19,4 % (starpība=34,5 %, 95 % TI: 27 %-42 %), savukārt stabila abstinence (CA) 9.-24. nedēļā novērota 35,2 % (vareniklīna grupā) vs 12,7 % (placebo) (starpība=22,5 %, 95 % TI: 15,8 %-29,1 %). Pacientiem, kuri nevēlas vai nevar noteikt smēķēšanas atmešanas dienu pirmo 2 nedēļu laikā, var piedāvāt sākt terapiju un atmešanas dienu noteikt piecu nedēļu laikā.

Pētījums ar pacientiem, kuri atkārtoti ārstēti ar CHAMPIX

CHAMPIX tika vērtēts dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 494 pacientus, kuri jau bija mēģinājuši atmest smēķēšanu ar CHAMPIX palīdzību un kuriem tas vai nu nebija izdevies, vai pēc ārstēšanās bija recidīvs. No pētījuma tika izslēgti subjekti, kam iepriekšējā terapijas kursa laikā bija nozīmīgas blakusparādības. Subjekti attiecībā 1:1 tika randomizēti 12 nedēļu ilgai ārstēšanai ar 1 mg CHAMPIX divas reizes dienā (n = 249) vai placebo (n = 245), un pēc ārstēšanas pacienti tika novēroti 40 nedēļu garumā. Šajā pētījumā iekļautie pacienti, mēģinot atmest smēķēšanu, vismaz trīs mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā jau bija vismaz divas nedēļas lietojuši CHAMPIX un smēķējuši vismaz četras nedēļas.

Ar CHAMPIX ārstētajiem pacientiem 9.–12. nedēļā ar CO palīdzību stabila abstinence tika novērota biežāk nekā placebo saņēmušajiem pacientiem. Galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

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

*CA: stabilas abstinences novērtējums

Pakāpeniska pieeja smēķēšanas atmešanai

CHAMPIX tika izvērtēts 52 nedēļas ilgā dubultmaskētā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 1510 pacienti, kuri nespēja vai nevēlējās atmest smēķēšanu četru nedēļu laikā, taču vēlējās pakāpeniski samazināt smēķēšanas biežumu 12 nedēļu laikā pirms atmešanas. Pacienti tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu CHAMPIX 1 mg divas reizes dienā (n=760) vai placebo (n=750). Pēc tam pacienti tika novēroti līdz 52. nedēļai (ieskaitot). Pacienti tika instruēti samazināt izsmēķēto cigarešu skaitu vismaz par 50 procentiem līdz terapijas 4. nedēļas beigām un pēc tam vēl par 50 procentiem no terapijas ceturtās līdz astotajai nedēļai ar mērķi sasniegt pilnīgu abstinenci 12. nedēļā. Pēc sākotnējās 12 nedēļu biežuma samazināšanas fāzes pacienti turpināja terapiju vēl 12 nedēļas. Pacientiem, kuri bija saņēmuši CHAMPIX, bija būtiski augstāks stabilas abstinences novērtējums, salīdzinot ar placebo grupu; galvenie rezultāti ir apkopoti šajā tabulā:

Stabilas abstinences novērtējums pacientiem, kuri saņēma Champix, salīdzinot ar placebo

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Varbūtību attiecība (95% TI), p vērtība
CA* 15.- 24. nedēļā	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53) p<0,0001
CA* 21.- 52.nedēļā	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50) p<0,0001

*CA: stabilas abstinences novērtējums

CHAMPIX drošuma profils šajā pētījumā atbilda pirmsreģistrācijas pētījumiem.

Pacienti ar kardiovaskulāru slimību

CHAMPIX tika izvērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar stabilu kardiovaskulāru slimību (ar hipertensiju vai bez tās), kura diagnosticēta jau vairāk nekā 2 mēnešus. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu CHAMPIX 1 mg divreiz dienā (n=353) vai placebo (n=350) 12 nedēļas. Pēc tam pacienti tika novēroti 40 nedēļas pēc ārstēšanas. Četru nedēļu pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (CQR - *continuous quit rate*) vareniklīna grupā bija 47,3% un placebo – 14,3 %, savukārt stabila abstinence (CA) 9.-52. nedēļā bija 19,8 % (vareniklīna grupā) vs 7,4 % (placebo).

Nāves gadījumus un nopietnus kardiovaskulārus notikumus izskatīja komiteja slēptu datu veidā. Sekojošie izskatītie gadījumi tika novēroti terapijas laikā (vai 30 dienu periodā pēc ārstēšanas) abās terapijas grupās ar sastopamības biežumu ≥ 1 %: nefatāls miokarda infarkts (CHAMPIX grupā 1,1 % vs. placebo 0,3 %) un hospitalizācija stenokardijas gadījumā (0,6 % vs. 1,1 %). Līdz 52 nedēļu ilgā fāzē bez ārstēšanas izskatītie gadījumi bija: nepieciešama koronārā revaskularizācija (2,0 % vs. 0,6 %), hospitalizācija stenokardijas gadījumā (1,7 % vs. 1,1 %) un diagnosticēta jauna perifēro asinsvadu slimība (PVD) vai nepieciešamība pēc PVD manipulācijas (1,4 % vs. 0,6 %). Dažiem pacientiem bija nepieciešams veikt koronāro revaskularizāciju, kas ir daļa no ārstēšanas nefatāla MI gadījumā vai ja notikusi hospitalizācija stenokardijas dēļ. 52 nedēļu ilgā pētījumā kardiovaskulāras nāves gadījumi bija 0,3 % pacientu CHAMPIX grupā un 0,6 % placebo grupā.

Lai sistemātiski izvērtētu CHAMPIX ietekmi uz kardiovaskulāro drošumu, tika veikta 15 klīnisko pētījumu metaanalīze, kurā tika iekļauti 7002 pacienti (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), un ārstēšanas ilgums bija 12 vai vairāk nedēļas. Metaanalīzē tika iekļauts pētījums, kas aprakstīts iepriekš, par pacientiem ar stabilu kardiovaskulāru slimību.

Galvenajā kardiovaskulārā drošuma analīzē tika ietverti smagu kardiovaskulāro notikumu (*MACE – Major Adverse Cardiovascular Events*), tādu kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults, biežums un ilgums. Šīs blakusparādības, kas iekļautas vērtēšanas kritērijos, maskētu datu veidā izskatīja neatkarīga komiteja. Kopumā iekļauto pētījumu metaanalīzē konstatēja, ka radās neliels skaits *MACE* (7 CHAMPIX [0,17 %]; 2 placebo [0,07 %]). Bez tam, neliels skaits *MACE* radās 30 dienu laikā pēc ārstēšanas (13 CHAMPIX [0,31 %]; 6 placebo [0,21 %]).

Metaanalīze liecināja, ka CHAMPIX iedarbības rezultātā pacientiem ārstēšanas laikā *MACE* riska attiecība bija 2,83 (95 % ticamības intervāls no 0,76 līdz 10,55; p=0,12) un 1,95 (95 % ticamības intervāls: no 0,79 līdz 4,82; p=0,15) 30 dienas pēc ārstēšanas. Riska attiecības ir ekvivalentas *MACE* aptuvenajam pieaugumam - 6,5 gadījumi un 6,3 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, atbilstoši iedarbībai. *MACE* riska attiecība bija augstāka smēķējošiem pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem, salīdzinot ar smēķējošiem pacientiem bez kardiovaskulāriem riska faktoriem. Metaanalīzē konstatēja, ka CHAMPIX lietotāju grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija līdzīgi visu cēloņu mirstības rādītāji (6 CHAMPIX [0,14 %]; 7 placebo [0,25 %]), kā arī kardiovaskulārās mirstības rādītāji (2 CHAMPIX [0,05 %]; 2 placebo [0,07 %]).

Kardiovaskulārā drošuma novērtēšanas pētījums pacientiem ar un bez psihiskajiem traucējumiem anamnēzē

CHAMPIX kardiovaskulārais drošums tika novērtēts pētījumā pacientiem ar un bez psihiskajiem traucējumiem (sākotnējais pētījums; skatīt 5.1. apakšpunktu “*Neiropsihiskais drošums*”) un ar ārstēšanu nesaistītā tā pagarinājumā kardiovaskulārā drošuma novērtēšanas pētījumā, kurā tika iesaistīti 4595 no 6293 pacientiem, kuri bija pabeiguši dalību sākotnējā pētījumā (N=8058), veicot novērošanu līdz 52. nedēļai. No visiem sākotnējā pētījumā ārstētajiem pacientiem 1749 pacienti (21,7%) bija pakļauti vidējam kardiovaskulāram riskam un 644 pacienti (8,0%) bija pakļauti augstam kardiovaskulāram riskam, novērtējot pēc Freiminhemas (*Framingham*) skalas.

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija laiks līdz smagam kardiovaskulāram notikumam (MACE), kas tika definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults ārstēšanas laikā. Nāves un kardiovaskulāros notikumus maskētu datu veidā izskatīja neatkarīga komiteja.

Nākamajā tabulā ir sniegti MACE rašanās biežuma un riska attiecības rādītāji visās terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupas rādītājiem, ārstēšanas laikā, kumulatīvi attiecībā pret ārstēšanas laiku plus 30 dienas un līdz pētījuma beigām.

	CHAMPIX N=2016	Bupropions N=2006	NAT N=2022	Placebo N=2014
Terapijas laikā				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Terapijas laikā plus 30 dienas				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Līdz pētījuma beigām				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riska attiecība (95% TI), salīdzinot ar placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

CHAMPIX, bupropiona un NAT lietošana netika saistīta ar paaugstinātu nevēlamu kardiovaskulāro notikumu risku smēķētājiem, kuri tika ārstēti līdz 12 nedēļām ilgi un kuri tika novēroti līdz 1 gadam, salīdzinot ar placebo grupu, lai gan relatīvi mazā vispārējo notikumu skaita dēļ saistību nevar pilnībā izslēgt.

Pacienti ar vieglu vai mērenu hroniskas obstruktīvās plaušu slimības (HOPS) formu

CHAMPIX (1 mg divreiz dienā) efektivitāte un drošums smēķēšanas pārtraukšanai pacientiem ar vieglu vai mērenu HOPS formu tika izvērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pētījums ilga 52 nedēļas – 12 nedēļas pacienti saņēma terapiju, kurai sekoja 40 nedēļas ilga fāze bez ārstēšanas. Pētījuma primārais mērķkriterijs bija oglekļa monoksīda (CO) novērtējums un 4 nedēļu ilga – no 9. līdz 12. pētījuma nedēļai – pilnīga atturēšanās no smēķēšanas (*4W-CQR – 4-week continuous quit rate*). Kā galvenais sekundārais mērķkriterijs tika izmantots stabilas abstinences novērtējums (*CA – Continuous Abstinence Rate*) no 9. līdz 52. pētījuma nedēļai. Vareniklīna drošuma profils, ieskaitot elpošanas sistēmu, ir līdzīgs citos pētījumos iegūtiem rezultātiem vispārējā populācijā. Pētījumā iegūtie *4W-CQR* (no 9. līdz 12. nedēļai) un *CA* (no 9. līdz 52. nedēļai) rezultāti atspoguļoti tabulā:

	4W-CQR	CA (9.-52. nedēļas)
CHAMPIX, (n=248)	42,3 %	18,5 %
Placebo, (n=251)	8,8 %	5,6 %
Varbūtību attiecība (OR) CHAMPIX vs Placebo	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

Pētījums pacientiem ar klīnisku depresiju anamnēzē

Vareniklīna efektivitāte tika apstiprināta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 525 pētāmām personām ar klīnisku depresiju, pēdējo 2 gadu laikā, vai esošu klīnisku depresiju, kas padodas ārstēšanai. Šajā grupā pacienti, salīdzinot ar vispārīgo populāciju, smēķēšanu pārtrauca vienādā laika periodā. Nepārtrauktas abstinences rādītājs 9. – 12. nedēļā bija 35,9% personām vareniklīna grupā, salīdzinot ar 15,6% placebo grupā (OR 3,35 (95% TI 2,16 – 5,21)) un 9. – 52. nedēļā bija attiecīgi 20,3% un 10,4% (OR 2,36 (95% TI 1,40-3,98)). Pētāmām personām, kuras lietoja vareniklīnu, biežāk novērotās ($\geq 10\%$) blakusparādības bija slikta dūša (27,0 %, salīdzinot ar 10,4 % placebo lietotājiem), galvassāpes (16,8 %, salīdzinot ar 11,2 %), dīvaini sapņi (11,3 %, salīdzinot ar 8,2 %), bezmiegs (10,9 %, salīdzinot ar 4,8 %) un aizkaitināmība (10,9 %, salīdzinot ar 8,2 %). Psihiatriskās skalas neliecināja par atšķirībām starp vareniklīna un placebo grupām, un nevienā no ārstēšanas grupām pētījuma laikā depresija vai citi psihiski simptomi kopumā nepastiprinājās.

Pētījums pacientiem ar stabilu šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem:

Vareniklīna drošums un panesamība tika izvērtēta dubultmaskētā pētījumā 128 smēķētājiem ar stabilu šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, kuri lietoja antipsihotiskos medikamentus. Pacienti tika randomizēti 2:1 - vareniklīns (1 mg divreiz dienā) vai placebo 12 nedēļas ar sekojošu 12 nedēļu novērošanu bez terapijas.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas lietoja vareniklīnu, bija slikta dūša (23,8 % vs. 14 % placebo grupā), galvassāpes (10,7 % vs. 18,6 % placebo grupā) un vemšana (10,7 % vs. 9,3 % placebo grupā).

Bezmiegs bija vienīgā no neiropsihiatriskām nevēlamām blakusparādībām, par kuru tika ziņots $\geq 5\%$ pacientu abās terapijas grupās, turklāt vareniklīna grupā to bija vairāk nekā placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Kopumā nevienā no terapijas grupām netika novērota šizofrēnijas simptomu pasliktināšanās, kas noteikta pēc psihiatrijas skalām, un kopumā nebija pārmaiņu ekstrapiramidālajās pazīmēs.

Vareniklīna grupā, salīdzinot ar placebo, vairāk pacientu ziņoja par pašnāvības domām vai rīcību pirms iesaistīšanas pētījumā (dzīves anamnēzē) un pēc aktīvās ārstēšanas beigu perioda (33. līdz 85. dienā pēc pēdējās ārstēšanas devas). Aktīvās ārstēšanas beigu periodā ar pašnāvību saistīto notikumu biežums bija līdzīgs gan pacientu grupā, kas tika ārstēti ar vareniklīnu, gan ar placebo ārstētajiem pacientiem (attiecīgi 11,3 % vs. 9,3 %). Aktīvās ārstēšanas fāzē, salīdzinot ar fāzi pēc ārstēšanas, vareniklīna grupā nebija procentuālas izmaiņas ar pašnāvību saistītajos notikumos; placebo grupā šī procentuālā attiecība bija zemākā fāzē pēc ārstēšanas. Lai gan nebija neviena pabeigta pašnāvības gadījuma, bija viens ar vareniklīnu ārstēta pacienta pašnāvības mēģinājums, kuram dzīves anamnēzē bijuši vairāki līdzīgi mēģinājumi. Ierobežotais pieejamais informācijas apjoms no šī atsevišķā smēķēšanas atmešanas pētījuma nav pietiekošs, lai izdarītu galīgus secinājumus par drošumu pacientiem ar šizofrēniju un šizoafektīviem traucējumiem.

Neiropsihiskā drošuma pētījums pacientiem ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē

Vareniklīns tika pētīts randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi un placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar psihisku slimību anamnēzē (psihiatrijas grupa, N=4074) un pacienti, kuriem anamnēzē nebija psihisku slimību (nepsihiatrijas grupa, N=3984). Pacienti 18–75 gadu vecuma grupā, kuri smēķē 10 vai vairāk cigarešu dienā, tika randomizēti 1:1:1 vareniklīnam 1 mg divas reizes dienā, bupropionam SR 150 mg divas reizes dienā, nikotīna aizstājējterapijas (NAT) plāksteriem 21 mg/dienā ar pakāpenisku devas samazināšanu vai placebo. Ārstēšanas periods ilga 12 nedēļas. Pēc ārstēšanas perioda pacienti tika novēroti vēl 12 nedēļas.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija šādas neiropsihiskās (NPS) nevēlamās blakusparādības: nopietnas trauksmes gadījumi, depresija, slikta pašsajūta, naidīgums un/vai vidēji smaga vai smaga satraukuma gadījumi, agresija, murgi, halucinācijas, domas par nogalināšanu, mānija, panika, paranoja, psihoze, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība vai izdarīta pašnāvība. Tālāk tabulā ir norādīts NPS nevēlamo blakusparādību primāro mērķa kritēriju biežums terapijas grupās un riska atšķirības (RA) (95 % TI) salīdzinājumā ar pacientu datiem nepsihiatrijas grupā, kuri lietoja placebo.

Tabulā ir arī ietverts smagas pakāpes NPS nevēlamo blakusparādību (NBP) mērķa kritēriju kopums.

	Nepsihiatrijas grupa N=3984			
	Vareniklīns	Bupropions	NAT	Placebo
Ārstēto pacientu skaits	990	989	1006	999
Primāro NPS NBP mērķa kritēriju kopums, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
NPS NBP mērķa kritēriju kopums ar smagu intensitāti, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NBP — nevēlama blakusparādība; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Nepsihiatrijas grupā kritēriju kopumā ietverto gadījumu biežums bija zems visās ārstēšanas grupās un līdzīgs vai mazāks katrai aktīvajai ārstēšanai, salīdzinot ar placebo. Salīdzinot primāro mērķa kritēriju kopumu ar placebo, vareniklīna, bupropiona un NAT lietošana nepsihiatrijas grupā nebija saistīta ar paaugstinātu NPS nevēlamo blakusparādību risku (95 % TI vērtība bija zemāka vai nulle).

Kā redzams tālāk tabulā, ārstēšanas un neārstējošā novērošanas periodā nepsihiatrijas grupā, salīdzinot vareniklīna un placebo lietošanu, pacientu skaits ar pašnāvības domām un/vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, saskaņā ar Kolumbijas suīcīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — CSSRS*), bija līdzīgs.

	Nepsihiatrijas grupa N=3984			
	Vareniklīns N=990 n (%)	Bupropions N=989 n (%)	NAT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Ārstēšanas periodā				
Pacientu skaits	988	983	996	995
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Domas par pašnāvību	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Novērošanas periodā				
Pacientu skaits	807	816	800	805
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	1 (0,1)	0	0
Domas par pašnāvību	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NAT- nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Nepsihiatrijas grupā ārstēšanas periodā bija viens pašnāvības gadījums pacientam, kurš tika ārstēts ar placebo.

Tālāk redzamajā tabulā ir norādīts NPS nevēlamo blakusparādību primāro mērķa kritēriju biežums pēc ārstēšanas grupām un RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo psihiatrijas grupā. Ir parādītas arī atsevišķas mērķa kritēriju sastāvdaļas.

Tabulā norādīti arī galvenie NPS NBP mērķa kritēriji ar smagu intensitāti.

	Psihiatrijas grupa N=4074			
	Vareniklīns	Bupropions	NAT	Placebo
Ārstēto pacientu skaits	1026	1017	1016	1015
Galveno NPS NBP mērķa kritēriju kopums, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Primārā NPS NBP mērķa kritērija sastāvdaļas, n (%):				
trauksme ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
depresija ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
slikta pašsajūta ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
naidīgums ^a	0	0	0	0
satraukums ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
agresija ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
murgi ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
halucinācijas ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
domas par nogalināšanu ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
mānija ^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)
psihoze ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
pašnāvnieciska uzvedība ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
domas par pašnāvību ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
pašnāvība ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
NPS NBP mērķa kritēriju kopums ar smagu intensitāti, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NBP — nevēlamas blakusparādības; ^apakāpe — NBP ar smagu intensitāti; ^bpakāpe — NBP ar mērenu un smagu intensitāti; NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihiatrijas grupas pacientiem katrā ārstēšanas grupā tika ziņots par vairāk gadījumiem, salīdzinot ar nepsihiatrijas grupas pacientiem. Salīdzinot ar placebo un vērtējot pēc mērķa kritēriju kopuma, psihiatrijas grupā gadījumu sastopamība bija biežāka visām aktīvās ārstēšanas metodēm. Salīdzinot primāro mērķa kritēriju kopumu ar placebo, vareniklīna, bupropiona un NAT lietošana psihiatrijas grupā nebija saistīta ar paaugstinātu NPS nevēlamo blakusparādību risku (95 % TI vērtība iekļāva nulli).

Kā redzams tālāk sniegtajā tabulā, ārstēšanas un neārstējošā novērošanas periodā psihiatrijas grupā, salīdzinot vareniklīna un placebo lietošanu, pacientu skaits ar pašnāvības domām un/vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, saskaņā ar Kolumbijas suīcīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — CSSRS*), bija līdzīgs.

	Psihiatrijas grupa N=4074			
	Vareniklīns N=1026 n (%)	Bupropions N=1017 n (%)	NAT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Ārstēšanas periodā				
Pacientu skaits	1017	1012	1006	1006
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Pašnāvnieciska uzvedība	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Domas par pašnāvību	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Novērošanas periodā				
Pacientu skaits	833	836	824	791
Pašnāvnieciska uzvedība un/vai domas par to	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Pašnāvnieciska uzvedība	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Domas par pašnāvību	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NAT — nikotīna aizstājējterapijas plāksteris

Psihiatrijas grupā nav ziņots par pašnāvības gadījumiem.

Šajā pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lietoja vareniklīnu, bija līdzīgas tām, kas tika novērotas pētījumos pirms zāļu laišanas tirgū.

Abās grupās pacientiem, kuri lietoja vareniklīnu, 9.–12. nedēļā un 9.–24. nedēļā novērots stabils CO apstiprināta stabilas abstinences rādītājs (*continuous abstinence rate — CA*), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja bupropionu, NAT plāksterus un placebo (skatīt tabulu tālāk).

Galvenie efektivitātes rezultāti ir apkopoti tālāk sniegtajā tabulā.

	Nepsihiatrijas grupa	Psihiatrijas grupa
CA 9.–12. n/N (%)		
Vareniklīns	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropions	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NAT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Ārstēšanas salīdzinājums: Izredžu attiecība (95 % TI), p vērtība		
Vareniklīns un placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropions un placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NAT un Placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklīns un bupropions	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklīns un NAT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9.–24. n/N (%)		
Vareniklīns	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropions	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NAT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Ārstēšanas salīdzinājums: Izredžu attiecība (95 % TI), p vērtība		
Vareniklīns un placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropions un placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NAT un placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklīns un bupropions	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklīns un NAT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA — stabila abstinences rādītājs ; TI — ticamības intervāls; NAT — nikotīna aizstājterapijas plāksteris

Psihoneiroloģiskais drošums; metaanalīzes un eksperimentālie pētījumi

Klīnisko pētījumu datu analīzē netika iegūti pierādījumi par paaugstinātu nopietnu psihoneiroloģisko traucējumu risku vareniklīna lietošanas gadījumā, salīdzinot ar placebo lietošanu. Turklāt neatkarīgos novērošanas pētījumos netika konstatēti nopietnu psihoneiroloģisku traucējumu paaugstināts risks ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nozīmēta nikotīna aizstājterapija (NAT) vai bupropions.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ bija 11,4% vareniklīnam, salīdzinot ar 9,7% placebo. Šajā grupā pārtraukšanas biežums ar vareniklīnu ārstētajiem pacientiem visbiežākajām blakusparādībām bija šādas: slikta dūša (2,7% vs. 0,6% placebo), galvassāpes (0,6% vs. 1,0% placebo), bezmiegs (1,3% vs. 1,2% placebo) un murgaini sapņi (0,2% vs. 0,2% placebo).

Klīnisko pētījumu analīzes rezultāti

Lai izvērtētu pašnāvības domas un pašnāvniecisku uzvedību saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale* — C SSRS), tika veikta 5 randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu pētījumu, kurā piedalījās 1907 pacienti (1130 vareniklīna grupā, 777 placebo grupā), rezultātu metaanalīze. Šajā metaanalīzē tika iekļauti dati no viena pētījuma (N=127), kurā piedalījās pacienti ar šizofrēniju vai šizofrēniskiem traucējumiem anamnēzē, un dati no cita pētījuma (N=525), kurā piedalījās pacienti ar depresiju anamnēzē. Rezultāti neliecināja par pašnāvības domu un/vai pašnāvnieciskas uzvedības pastiprināšanos ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, kā redzams tālāk esošajā tabulā. No 55 pacientiem, kuri ziņoja par pašnāvības domām vai pašnāvniecisku uzvedību, 48 (24 vareniklīna grupā, 24 placebo grupā) bija divos pētījumos, kas iesaistīja pacientus ar šizofrēniju/šizofrēniskiem traucējumiem vai depresiju anamnēzē. Dažiem pacientiem šie traucējumi tika konstatēti citos trīs pētījumos (4 vareniklīna grupā, 3 placebo grupā).

Piecu klīnisko pētījumu par vareniklīna un placebo lietošanas salīdzināšanu metaanalīzē noteiktā pacientu skaita un pašnāvības domu un/vai pašnāvnieciskas uzvedības riska attiecība saskaņā ar Kolumbijas suicīda smaguma pakāpes novērtēšanas skalu (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale — C SSRS*)

	vareniklīns (N=1130)	placebo (N=777)
Pacienti ar pašnāvības domām un/vai pašnāvniecisku uzvedību* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Gadījumu skaits uz pacientgadiem	325	217
Riska attiecība # (RA; 95% TI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Vienam pacientam no tiem tika konstatēta pašnāvnieciska uzvedība katrā ārstēšanas grupā

** Pacientiem, kuriem gadījumi tika konstatēti līdz pat 30 dienas pēc ārstēšanas; pētījumā procentuālais īpatsvars (%) netika noteikts

Gadījumu skaita RA uz 100 pacientgadiem

Lai novērtētu vareniklīna lietošanas psihoneiroloģisko drošumu, tika veikta 18 randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātu metaanalīze. Šie pētījumi iekļāva iepriekš aprakstītos 5 pētījumus, kuros izmantoja C-SSRS klasifikāciju, un tajos piedalījās kopumā 8521 pacients (5072 vareniklīna grupā, 3449 placebo grupā), no kuriem dažiem bija psihiski traucējumi. Rezultāti uzrādīja līdzīgu kombinētu psihoneiroloģisko traucējumu nevēlamās blakusparādības, kas nebija miega traucējumi, sastopamības biežumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, ar riska attiecību (RA) 1,01 (95 % TI: 0,89-1,15). Šo 18 pētījumu apkopotie dati uzrādīja līdzīgu atsevišķu kategoriju psihisko traucējumu sastopamības biežumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo. Nākamajā tabulā ir sniegti dati par biežāk (≥ 1 %) ziņoto blakusparādību, kas nebija miega traucējumi, kategorijām, kas saistītas ar psihoneiroloģisko drošumu.

Psihiska rakstura blakusparādības, kas radās ≥ 1 % pacientu - skaits no 18 klīnisko pētījumu apkopotajiem datiem

	vareniklīns (N=5072)	placebo (N=3449)
Trauksme un tās simptomi	253 (5,0)	206 (6,0)
Nomākts garastāvoklis un traucējumi	179 (3,5)	108 (3,1)
Garastāvokļa svārstības un traucējumi NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC (*Not Elsewhere Classified*) = citur neklasificēti gadījumi

Skaitis (procentuālais īpatsvars) atbilst pacientu skaitam, kas ziņojuši par blakusparādību

Novērošanas pētījumi

Četros novērošanas pētījumos, kuros katrā iesaistījās 10 000–30 000 vareniklīna lietotāju, pielāgotajā analīzē salīdzināja smagu psihoneiroloģisko blakusparādību risku, tostarp hospitalizāciju psihoneiroloģisko traucējumu dēļ un letālu, gan neletālu paškaitējumu ar vareniklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nozīmēta NAT vai bupropiona lietošana. Visi bija retrospektīvi kohorta pētījumi, un tajos iesaistījās pacienti ar un bez psihiskiem traucējumiem anamnēzē. Visos pētījumos izmantoja statistikas metodes, lai kontrolētu blakus faktorus, tostarp selektīvu vareniklīna nozīmēšanu veselākiem pacientiem, lai gan pastāv papildu sajaukšanās risks. Divos pētījumos netika konstatēta riska atšķirība starp hospitalizāciju psihoneiroloģisko traucējumu dēļ un vareniklīna un nikotīna plākstera lietotājiem (riska attiecība [RA] 1,14; 95 % ticamības intervāls (TI): 0,56-2,34 pirmajā pētījumā un 0,76; 95 % TI: 0,40-1,46 otrajā pētījumā). Iespējas noteikt atšķirības šajos divos pētījumos bija ierobežotas. Trešajā pētījumā starp vareniklīna un bupropiona lietotājiem (RA 0,85; 95% TI: 0,55-1,30) netika konstatēta riska atšķirība psihiskajām blakusparādībām, kuras diagnosticēja neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējuma laikā vai stacionārās uzņemšanas laikā. Pamatojoties uz pēcreģistrācijas laikā saņemtajiem ziņojumiem, bupropiona lietošana var būt saistīta ar psihoneiroloģiskajiem traucējumiem.

Ceturtajā pētījumā netika iegūti pierādījumi par augstāku letālu vai neletālu paškaitējuma risku (RA 0,88; 95 % TI: 0,52-1,49) pacientiem, kuriem nozīmēts vareniklīns, salīdzinot ar pacientiem, kuriem

nozīmēta NAT. Konstatēto pašnāvības gadījumu skaits trīs mēnešus pēc jebkādu zāļu nozīmēšanas sākuma bija retāks (divi gadījumi no 31260 vareniklīna un seši no 81545 NAT lietotājiem).

Grūtnieču kohortas pētījums

Populācijas Kohortas pētījumā tika salīdzināti dati, kas iegūti par zīdaiņiem, kuri tika pakļauti CHAMPIX *in utero* (N=335), zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja (N=78 412), un zīdaiņiem, kuru mātes nesmēķēja (N=806 438). Šajā pētījumā, salīdzinot ar zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja, zīdaiņiem, kuri tika pakļauti CHAMPIX *in utero*, bija mazāks iedzimto pataloģiju gadījumu skaits (3,6% vs. 4,3%), nedzīvi dzimušu bērnu gadījumu skaits (0,3% vs. 0,5%), priekšlaicīgi dzimušu bērnu gadījumu skaits (7,5% vs. 7,9%), mazu gestācijas vecumam gadījumu skaits (12,5% vs. 17,1%) un priekšlaicīgas membrānu pārplīšanas gadījumu skaits (3,6% vs. 5,4%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vareniklīns maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 3–4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc atkārtotām perorālām devām veselīgiem brīvprātīgiem, vienmērīgas koncentrācijas līmenis tika sasniegts 4 dienu laikā. Pēc lietošanas perorāli praktiski viss preparāts uzsūcas, un tā sistēmiskā pieejamība ir augsta. Uzturs vai lietošanas laiks vareniklīna perorālo biopieejamību neietekmē.

Izkliede

Vareniklīns izplatās audos, arī galvas smadzenēs. Koncentrācijas līdzsvara stāvoklī tā izplatības tilpums ir 415 litri (%CV=50). Ar plazmas olbaltumvielām vareniklīns saistās vāji ($\leq 20\%$), to neietekmē ne pacienta vecums, ne nieru darbība. Grauzējiem vareniklīns šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Vareniklīns metabolizējas minimāli, 92 % izdalās urīnā neizmainītā veidā, un mazāk par 10 % tiek izvadīts metabolītu formā. Urīnā nelielā daudzumā izdalās metabolīti – vareniklīna N-karbamoilglikuronīds un hidroksivareniklīns. Asinīs 91 % no vielām, kas saistītas ar preparātu, veido vareniklīns. Nelielos daudzumos asinīs cirkulē vareniklīna metabolīti vareniklīna N-karbamoilglikuronīds un N-glikozilvareniklīns.

In vitro pētījumi liecina, ka vareniklīns neinhibē citohroma P450 enzīmus ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Pārbaudīta šādu P450 enzīmu iespējamā inhibīcija: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4/5. Arī cilvēka hepatocītos *in vitro* vareniklīns neinducēja citohroma P450 enzīmus 1A2 and 3A4. Tādēļ vareniklīns nevarētu mainīt tādu vielu farmakokinētiku, kuras metabolizē galvenokārt citohroma P450 enzīmi.

Eliminācija

Vareniklīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 24 stundas. Vareniklīna renālais klīrens galvenokārt notiek glomerulāras filtrācijas ceļā vienlaikus ar aktīvu tubulāru sekrēciju, piedaloties organisko katjonu transportproteīnam OKT2 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Vareniklīnam, lietojot vienu, atsevišķu (0,1–3 mg) devu vai atkārtotas 1–3 mg devas dienā, piemīt lineāra kinētika.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Speciāli farmakokinētikas pētījumi un populāciju farmakokinētiskā analīze rāda, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību vareniklīna farmakokinētiskā atkarībā no vecuma, rases piederības, dzimuma, smēķēšanas un vienlaicīgi lietotiem zāļu līdzekļiem.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā vareniklīns aknās metabolizējas nenozīmīgos daudzumos, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vareniklīna farmakokinētika varētu būt neizmainīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Novērots, ka pacientiem ar vieglas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss > 50 ml/min un ≤ 80 ml/min) vareniklīna farmakokinētika nemainās. Pacientiem ar mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min un ≤ 50 ml/min) vareniklīna ekspozīcija ir 1,5 reizes lielāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min). Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vareniklīna ekspozīcija bija 2,1 reizes lielāka. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vareniklīns labi izvadās hemodialīzes ceļā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Vareniklīna farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (65–75 gadu vecumā) ar normālu nieru darbību ir tāda pati kā gados jauniem pieaugušiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Par gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem lasāms 4.2. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Vienreizējas vai vairāku vareniklīna devu farmakokinētika tika pētīta pediātriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem (ieskaitot), un tā bija aptuveni proporcionāla devai pētītajā 0,5 mg līdz 2 mg dienas devu diapazonā. Līdzsvara sistēmiskā iedarbība pusaudžiem ar ķermeņa masu >55 kg, vērtējot pēc AUC (0-24), bija līdzīga iedarbībai, kura tika novērota, lietojot tādas pašas devas pieaugušo populācijā. Ja 0,5 mg deva tika lietota divas reizes dienā pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤ 55 kg, vareniklīna dienas līdzsvara iedarbība bija vidēji augstāka (aptuveni par 40 %), salīdzinot ar to, kura norādīta pieaugušo populācijai. Efektivitāte un drošums bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīts, un devu rekomendācijas nav dotas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati, kas iegūti konvencionālos pētījumos par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, ietekmi uz auglīgumu, embrionālo un fetālo attīstību, neliecina par konkrētu risku cilvēkam. Žurku tēviņiem, kas 2 gadus saņēma vareniklīnu, novērots no devas atkarīgs hibernomas ("brūno" taukaudu audzējs) izplatības pieaugums. Žurku mātīšu, kuras grūsnības periodā saņēma vareniklīnu, mazuļiem konstatēts mazāks auglīgums un pastiprināta satrūkšanās reakcija uz skaņas kairinājumu (skatīt 4.6. apakšpunktu). Šie efekti novēroti tikai pie koncentrācijām, kas ievērojami pārsniedz maksimālo pieļaujamo koncentrāciju cilvēkam, tādēļ klīniski tam ir visai maza nozīme. Neklīniskie dati rāda, ka vareniklīnam ir pastiprinošas īpašības, kaut gan ar zemāku potenci nekā nikotīnam. Klīniskajos pētījumos ar cilvēkiem vareniklīns uzrādīja zemāku atkarības potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodolā:

0,5 mg un 1 mg tabletes
Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts
Nātrija kroskarmeloze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalkā:

0,5 mg tablete
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 400
Triacetīns

1 mg tablete
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīna-alumīnija krāsviela (E132)
Makrogols 400
Triacetīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteri: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Terapijas uzsākšanas iepakojumi

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 28 x 1 mg apvalkotām tabletēm atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 28 x 1 mg apvalkotām tabletēm atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā.

Vienas ārējās kartona kastītes saturs:

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 28 x 1 mg apvalkotām tabletēm vienā atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā un PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē ar diviem atsevišķiem, aizvalcētiem iepakojumiem, katrs no kuriem satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes.

Vienas ārējās kartona kastītes saturs:

PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē, kas satur vienu caurspīdīgu blisteri ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm un otru caurspīdīgu blisteri ar 28 x 1 mg apvalkotām tabletēm vienā atsevišķā, aizvalcētā iepakojumā un PVH blisteri ar alumīnija foliju pamatnē ar diviem atsevišķiem, aizvalcētiem iepakojumiem, katrs no kuriem satur 56 x 1 mg apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Terapijas uzsākšanas iepakojumi:

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 26. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 29. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma; ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Uzturošās devas iepakojums

Aizvalcēts iepakojums, kas satur 2 blisterplāksnītes ar 14 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm vai 2 blisterplāksnītes ar 28 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – uzraksts iepakojuma iekšpusē un ārpusē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Uzturošās devas iepakojums satur:

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Skaitļi no 1 līdz 14

Skaitļi no 1 līdz 28

Saule simbols

Mēness simbols

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CHAMPIX 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 14 x 0,5 mg un 28 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Uzturošās devas iepakojums

Aizvalcēts iepakojums, kas satur 2 blisterplāksnītes ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm vai 2 blisterplāksnītes ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – uzraksts iepakojuma iekšpusē un ārpusē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Uzturošās devas iepakojums satur:
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Skaitļi no 1 līdz 14
Skaitļi no 1 līdz 28
Saules simbols
Mēness simbols

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 14 x 1 mg un 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Uzturošās terapijas iepakojums

Kartona kastīte, kas satur 2 blisterplāksnītes ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm vai 4 blisterplāksnītes ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, vai 8 blisterplāksnītes ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm vai 10 blisterplāksnītes ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes
140 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Saules simbols
Mēness simbols

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

2 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums

Aizvalcēts iepakojums, kas satur 1 blisterplāksnīti ar 11 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm un 1 blisterplāksnīti ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – uzraksts iepakojuma iekšpusē un ārpusē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vai 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Terapijas uzsākšanas iepakojums satur:

Apvalkotās tabletes
11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Sāciet ar 1. dienu

Smēķēšanas pārtraukšanas diena jāizvēlas laika posmā no 8. līdz 14. dienai.

Lai pakāpeniski pārtrauktu smēķēšanu, lūdzam skatīt lietošanas instrukcijā norādītās devas.

1. nedēļa

2. nedēļa

Skaitļi no 1 līdz 14

Saules simbols

Mēness simbols

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt.

Nesatur tableti.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 11 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka Logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka Logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Terapijas uzsākšanas iepakojums
Kartona kastīte, kas satur 1 blisterplāksnīti ar 11 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm un
1 blisterplāksnīti ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vai 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 11 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Saules simbols
Mēness simbols

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Saules simbols
Mēness simbols

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

4 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums

Aizvalcēts iepakojums, kas satur 1 blisterplāksnīti ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm un 1 blisterplāksnīti ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – uzraksts iepakojuma iekšpusē un ārpusē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vai 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums satur:

11 x 0,5 mg apvalkotās tabletes

un

42 x 1 mg apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Sāciet ar 1. dienu

Smēķēšanas pārtraukšanas diena jāizvēlas laika posmā no 8. līdz 14. dienai.

Lai pakāpeniski pārtrauktu smēķēšanu, lūdzam skatīt lietošanas instrukcijā norādītās devas.

1. nedēļa

2. - 4. nedēļa

Skaitļi no 1 līdz 28

Saules simbols

Mēness simbols

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt.

Nesatur tableti.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka Logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka Logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

12 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums

Viena iepakojuma ārējā kartona kastīte satur:

1 x aizvalcētu iepakojumu, kas satur 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotās tabletes un 1 blisterplāksnīti ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, un 2 x aizvalcētus iepakojumus, kas katrs satur 2 blisterplāksnītes ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – marķējums uz ārējā un iekšējā iepakojuma.

Satur Blue Box

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

apvalkotās tabletes

Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vai 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums

satur:

11 x 0,5 mg apvalkotās tabletes

un

154 x 1 mg apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Sāciet ar 1. dienu

Smēķēšanas pārtraukšanas diena parasti jāizvēlas laika posmā no 8. līdz 14. dienai.

Lai pakāpeniski pārtrauktu smēķēšanu, lūdzam skatīt lietošanas instrukcijā norādītās devas.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE

4 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums

Aizvalcēts iepakojums, kas satur 1 blisterplāksnīti ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm un 1 blisterplāksnīti ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – marķējums uz ārējā un iekšējā iepakojuma

Nesatur Blue Box

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

apvalkotās tabletes

Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vai 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums satur:

11 x 0,5 mg apvalkotās tabletes

un

42 x 1 mg apvalkotās tabletes

Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Sāciet ar 1. dienu

Smēķēšanas pārtraukšanas diena parasti jāizvēlas laika posmā no 8. līdz 14. dienai.

Lai pakāpeniski pārtrauktu smēķēšanu, lūdzam skatīt lietošanas instrukcijā norādītās devas.

1. nedēļa

2.–4. nedēļa

Skaitļi no 1 līdz 28

saules simbols

mēness simbols

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt

Nesatur tabletes

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 11 x 0,5 mg un 14 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/YYYY

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/YYYY

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE

Uzturošās terapijas iepakojums

Aizvalcēts iepakojums, kas satur 2 blisterplāksnītes ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm – marķējums uz ārējā un iekšējā iepakojuma

Nesatur Blue Box

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Uzturošās terapijas iepakojums satur
56 apvalkotās tabletes

Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

skaitļi no 1 līdz 14

skaitļi no 1 līdz 28

saules simbols

mēness simbols

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

Iepakojumu nesadalīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisterplāksnīte ar 28 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm, aizvalcētā iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar 56 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/360/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CHAMPIX 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar 56 x 0,5 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 0,5 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,5 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka Logo)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/360/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar 56 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/360/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar 56 x 1 mg vareniklīna apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CHAMPIX 1 mg
apvalkotās tabletes
Vareniclinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP: MM/GGGG

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka Logo)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/360/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CHAMPIX 0,5 mg apvalkotās tabletes

CHAMPIX 1 mg apvalkotās tabletes

Vareniclinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CHAMPIX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CHAMPIX lietošanas
3. Kā lietot CHAMPIX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CHAMPIX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CHAMPIX un kādam nolūkam to lieto

CHAMPIX satur aktīvo vielu vareniklīnu. CHAMPIX ir zāles, kas palīdz atnest smēķēšanu pieaugušajiem.

CHAMPIX palīdz samazināt tieksmi smēķēt un abstinences simptomus, kas saistīti ar smēķēšanas pārtraukšanu.

CHAMPIX var samazināt smēķēšanas baudu, ja tomēr smēķēsiet ārstēšanās laikā.

2. Kas Jums jāzina pirms CHAMPIX lietošanas

Nelietojiet CHAMPIX šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret vareniklīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CHAMPIX lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

No pacientiem, kuri lieto CHAMPIX, ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību, pašnāvniecisku uzvedību un pašnāvības mēģinājumiem. Ja, lietojot CHAMPIX, Jums parādās satraukums, nomākts garastāvoklis, izmaiņas uzvedībā, kas Jums vai Jūsu ģimenei rada bažas, vai Jums parādās domas par pašnāvību vai pašnāvnieciska uzvedība, Jums nekavējoties jāpārtrauc CHAMPIX lietošana un jāsazinās ar savu ārstu, lai izvērtētu ārstēšanas metodi.

Ar smēķēšanas atmešanu saistītie efekti

Atmetot smēķēšanu, neatkarīgi no tā, vai tas notiek ar vai bez CHAMPIX palīdzības, Jūsu organismā radušos pārmaiņu ietekmē var mainīties citu zāļu darbība. Tādēļ dažos gadījumos var būt nepieciešama devas pielāgošana. Skatīt tālāk apakšpunktā „Citas zāles un CHAMPIX”.

Dažiem cilvēkiem, atmetot smēķēšanu ar vai bez zāļu palīdzības, pieaug risks rasties tādām sajūtām kā izmaiņas domāšanā vai uzvedībā, depresīvs noskaņojums un nemiers, un to var sasaitīt ar psihisko traucējumu saasināšanos. Ja Jums kādreiz bijuši kādi psihiski traucējumi, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Ar sirdsdarbību saistīti simptomi

Ir ziņots gan par jaunām sirds vai asinsvadu (kardiovaskulārām) problēmām, gan par esošā stāvokļa pasliktināšanos, galvenokārt pacientiem ar jau esošām sirds-asinsvadu saslimšanām. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums CHAMPIX lietošanas laikā ir kādas izmaiņas simptomos. Ja Jums parādās sirdslēkmes vai insulta pazīmes, nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Krampji

Pirms CHAMPIX lietošanas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijuši krampji vai Jums ir epilepsija. Daži cilvēki CHAMPIX lietošanas laikā ir sūdzējušies par krampjiem.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pārtrauciet lietot CHAMPIX un nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat jebkuras no šādām pazīmēm un simptomiem, kas var liecināt par nopietnām alergiskām reakcijām: sejas, lūpu, mēles, smaganu, rīkles vai ķermeņa pietūkums un/vai apgrūtināta elpošana, sēkšana.

Ādas reakcijas

Lietojot CHAMPIX, ir ziņots par iespējami dzīvību apdraudošiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma). Ja Jums parādās izsitumi vai āda sāk lobīties, vai parādās čūlas, Jums ir jāpārtrauc CHAMPIX lietošana un jāsaņem neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Bērni un pusaudži

CHAMPIX neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā vēl nav noteikts lietošanas drošums un efektivitāte.

Citas zāles un CHAMPIX

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažos gadījumos smēķēšanas atmešanas dēļ (ar vai bez CHAMPIX) var būt nepieciešama citu zāļu devas pielāgošana, piemēram, teofilīnam (novērš elpošanas traucējumus), varfarīnam (pavājina asins recēšanu) un insulīnam (zāles diabēta ārstēšanai). Ja Jums ir kādas šaubas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir nopietna nieru slimība, Jums vajadzētu izvairīties no vienlaicīgas CHAMPIX un cimetidīna (zāles, kuras lieto pie kuņģa saslimšanām) lietošanas, jo tas var palielināt CHAMPIX līmeni asinīs.

CHAMPIX lietošana kopā ar citiem līdzekļiem smēķēšanas atmešanai

Konsultējieties ar ārstu pirms CHAMPIX lietošanas vienlaikus ar citiem līdzekļiem, kas palīdz atmet smēķēšanu.

CHAMPIX kopā ar uzturu un dzērienu

Ir bijuši daži ziņojumi par lielāku apreibšanu no alkohola pacientiem, kuri lieto CHAMPIX. Tomēr nav zināms, vai CHAMPIX var pastiprināt alkohola iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ieteicams izvairīties no CHAMPIX lietošanas grūtniecības laikā. Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Lai gan nav pēfīts, iespējams, ka CHAMPIX izdalās ar mātes pienu. Pirms sākt lietot CHAMPIX, Jums jālūdz padoms savam ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

CHAMPIX lietošana var būt saistīta ar reiboni, miegainību un pārejošu samaņas zudumu. Nevadiet transportlīdzekli, nestrādājiet ar sarežģītām iekārtām vai neveiciet citas, potenciāli riskantas darbības, kamēr Jums nekļūst skaidrs, vai šīs zāles ietekmē Jūsu spēju izpildīt šādas darbības.

3. Kā lietot CHAMPIX

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums vislabāk izdosies atmest smēķēšanu tad, ja Jums ir motivācija to darīt. Jūsu ārsts un farmaceits var dot Jums padomus, sniegt atbalstu un norādīt informācijas avotus, lai palīdzētu panākt, ka Jūsu mēģinājums atmest smēķēšanu ir sekmīgs.

Pirms sākt CHAMPIX kursu, Jums parasti jānosaka diena ārstēšanās otrajā nedēļā (starp 8. un 14. dienu), no kuras Jūs pārtrauksiet smēķēt. Ja Jūs nevarat vai negribat šo dienu noteikt pirmo 2 ārstēšanās nedēļu laikā, Jūs varat noteikt smēķēšanas pārtraukšanas dienu 5 nedēļu laikā kopš ārstēšanās uzsākšanas. Šīs dienas datums Jums jāuzraksta uz zāļu iepakojuma, lai atcerētos.

CHAMPIX 0,5 mg tabletes ir baltas, bet 1 mg tabletes – gaiši zilas. Jums jāsāk lietot baltās tabletes, un tad parasti notiek pāreja uz gaiši zilajām tabletēm. Ieteicamās devas, kādas Jums jālieto no kursa 1. dienas, norādīta tabulā.

1. nedēļa	Deva
1. –3. diena	No 1. līdz 3. dienai jālieto viena balta CHAMPIX 0,5 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā
4. –7. diena	No 4. līdz 7. dienai jālieto viena balta CHAMPIX 0,5 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā, viena no rīta un viena vakarā, katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā

2. nedēļa	
8. –14. diena	No 8. līdz 14. dienai jālieto viena gaiši zila CHAMPIX 1 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā, viena no rīta un viena vakarā, katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā

3. –12. nedēļa	
No 15. dienas līdz kursa beigām	No 15. dienas līdz ārstēšanās kursa beigām jālieto viena gaiši zila CHAMPIX 1 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā, viena no rīta un viena vakarā, katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā

Ja pēc 12 ārstēšanās nedēļām būsiet pārtraukuši smēķēt, Jūsu ārsts var Jums ieteikt turpināt vēl 12 nedēļas ārstēties ar CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm divas reizes dienā, lai palīdzētu izvairīties no smēķēšanas atsākšanas.

Ja nespējat vai nevēlaties atmest smēķēšanu uzreiz, Jums ir jāsamazina smēķēšanas biežums terapijas pirmo 12 nedēļu laikā un pilnībā jāatmet smēķēšana terapijas beigās. Pēc tam CHAMPIX 1 mg apvalkotās tabletes ir jāturpina lietot vēl 12 nedēļas, tādējādi terapija kopā ilgs 24 nedēļas.

Ja Jums rodas blakusparādības, ko nespējat panest, Jūsu ārsts var nolemt uz laiku vai pastāvīgi samazināt Jūsu devu līdz 0,5 mg divas reizes dienā.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums jākonsultējas ar savu ārstu, pirms sākat lietot CHAMPIX. Jums var būt nepieciešama mazāka deva.

CHAMPIX paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot ar ēdienu vai bez tā.

Ja esat lietojis CHAMPIX vairāk nekā noteikts

Ja nejausi esat lietojis vairāk CHAMPIX nekā ārsts Jums parakstījis, nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību vai dodieties uz tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Paņemiet līdž savu kastīti ar tabletēm.

Ja esat aizmirsis lietot CHAMPIX

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Svarīgi lietot CHAMPIX regulāri katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Ja esat aizmirsis lietot tableti, dariet to, tikko atceraties par zālēm. Ja tas ir 3–4 stundas pirms nākamās zāļu lietošanas reizes, izlaisto tableti nelietojiet.

Ja pārtraucat lietot CHAMPIX

Klīniskajos pētījumos pierādīts, ka, lietojot zāles pareizā laikā un visa ārstēšanās kursa garumā, kā iepriekš aprakstīts, pastāv lielāka iespēja, ka izdosies atmet smēķēšanu. Tādēļ ir svarīgi turpināt lietot CHAMPIX tā, kā norādīts tabulā, ja vien Jūsu ārsts nav licis Jums pārtraukt ārstēšanos.

Smēķēšanas atmešanas terapijā risks atgriezties pie smēķēšanas ieraduma ir lielāks tūlīt pēc terapijas beigām. Pēc CHAMPIX lietošanas pārtraukšanas iespējama pārejoša paaugstināta uzbudināmība, vēlme smēķēt, depresija un/vai miega traucējumi. Ārstēšanās beigās ārsts var noteikt pakāpenisku CHAMPIX devas samazināšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smēķēšanas pārtraukšana ar terapiju vai bez tās var izraisīt dažādus simptomus. Tie var iekļaut izmaiņas garastāvoklī (depresija, uzbudināmība, neapmierinātība vai nemiers), bezmiegu, grūtības koncentrēties, palēninātu sirdsdarbību un palielinātu apetīti vai ķermeņa masas palielināšanos.

Jums ir jāzina, kā jārikojas nopietnu neiropsihisku simptomu gadījumā, kā, piemēram, satraukums, nomākts garastāvoklis vai izmaiņas uzvedībā, neatkarīgi no tā, vai smēķēšanas atmešanai tiek lietotas zāles CHAMPIX vai nē. Ja Jums tiek novēroti šādi simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nopietnas blakusparādības, kuras tiek novērotas retāk vai reti, ir izpaudušās cilvēkiem, kuri mēģinājuši atmet smēķēšanu ar CHAMPIX: krampju lēkmes, trieka, sirdstrieka, domas par pašnāvību, saiknes zaudējums ar realitāti un nespēja skaidri domāt vai spriest (psihoze), izmaiņas domāšanā vai uzvedībā (piemēram, agresija un izmainīta uzvedība). Ir ziņots arī par smagām ādas reakcijām, ieskaitot multiformo eritēmu (izsitumu veids) un Stīvensa-Džonsona sindromu (nopietna slimība ar čūlu veidošanos uz ādas, mutē, ap acīm un dzimumorgāniem), un nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot angioedēmu (sejas, mutes un rīkles pietūkums).

- Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- Deguna un rīkles iekaisums, neparasti sapņi, miega traucējumi, galvassāpes
- Slikta dūša

- Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- Infekcija krūškurvī, deguna blakusdobumu iekaisums
- Palielināta ķermeņa masa, pavājināta ēstgriba, palielināta ēstgriba
- Miegainība, reibonis, izmaiņas garšas sajūtā

- Elpas trūkums, klepus
 - Dedzināšana pakrūtē, vemšana, aizcietējums, caureja, vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, zobu sāpes, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās, sausa mute
 - Ādas izsitumi, nieze
 - Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, muguras sāpes
 - Sāpes krūšu kurvī, nogurums
- Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:
- Sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija
 - Panikas sajūta, domāšanas traucējumi, nemiers, garastāvokļa svārstības, depresija, trauksme, halucinācijas, izmaiņas dzimumtieksmē
 - Krampji, trīce, kūtrums, samazināts jutīgums pret pieskārieniem,
 - Konjunktivīts, sāpes acīs
 - Troksnis ausīs
 - Stenokardija, ātra sirdsdarbība, sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība
 - Paaugstināts asinsspiediens, karstuma viļņi
 - Deguna, deguna blakusdobumu un rīkles iekaisums, aizlikts deguns, rīkle un krūškurvis, aizsmakums, siena drudzis, kakla kairinājums, sinusu aizlikums, pārmērīga gļotu izdalīšanās no deguna, kas izraisa klepu, iesnas
 - Sarkanās asinis izkārnījumos, kuņģa kairinājums, izmaiņas vēdera izejā, atraugas, čūlas mutes gļotādā, sāpīgas smaganas
 - Ādas apsārtums, pinnes, pastiprināta svīšana, nakts svīšana
 - Muskuļu spazmas, sāpīga krūšu kurvja siena
 - Patoloģiski bieža urinēšana, urinēšana naktī
 - Palielināts menstruālo izdalījumu daudzums
 - Diskomforta sajūta krūšu kurvī, gripai līdzīgi simptomi, drudzis, vājuma vai savārguma sajūta
 - Augsts cukura līmenis asinīs
 - Sirdstrieka
 - Domas par pašnāvību
 - Izmaiņas domāšanā vai uzvedībā (piemēram, agresija)
- Reti: var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem:
- Pārmērīgas slāpes
 - Slikta pašsajūta vai depresija, palēnināta domāšana
 - Insults
 - Palielināts muskuļu tonuss, runas traucējumi, koordinācijas traucējumi, samazināta garšas sajūta, izmaiņas miega režīmā
 - Redzes traucējumi, izmaiņas acs ābolu krāsā, zīlīšu paplašināšanās, jutība pret gaismu, tuvredzība, acu asarošana
 - Neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi
 - Sāpes rīklē, krākšana
 - Asiņu atvemšana, patoloģiski izkārnījumi, mēles aplikums
 - Locītavu stīvums, ribu sāpes
 - Glikoze urīnā, palielināts urīna daudzums un urinēšanas biežuma palielināšanās
 - Izdalījumi no maksts, izmaiņas dzimumspējā
 - Aukstuma sajūta, cista
 - Diabēts
 - Mēnessērdzība
 - Saiknes zaudēšana ar realitāti un nespēja skaidri domāt un spriest (psihoze)
 - Uzvedības traucējumi
 - Nopietnas ādas reakcijas, ieskaitot multiformo eritēmu (izsitumu veids) un Stīvensa-Džonsona sindromu (nopietna slimība ar čūlu veidošanos uz ādas, mutē, ap acīm un dzimumorgāniem)
 - Nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot angioedēmu (sejas, mutes un rīkles pietūkums)

- Nav zināmi
 - Pārejošs samaņas zudums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CHAMPIX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma vai kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisteri: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pudelīte: zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CHAMPIX satur

- Aktīvā viela ir vareniklīns.
- Katra 0,5 mg apvalkotā tablete satur 0,5 mg vareniklīna (tartrāta formā).
- Katra 1 mg apvalkotā tablete satur 1 mg vareniklīna (tartrāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodolā – CHAMPIX 0,5 mg un 1 mg apvalkotām tabletēm
--

Mikrokristāliskā celuloze Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts Nātrija kroskarmeloze Koloīdāls bezūdens silīcija dioksīds Magnija stearāts
--

Tabletes apvalkā – CHAMPIX 0,5 mg apvalkotām tabletēm

Hipromeloze Titāna dioksīds (E171) Makrogols 400 Triacetīns
--

Tabletes apvalkā – CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm

Hipromeloze Titāna dioksīds (E171) Makrogols 400 Indigokarmīna-alumīnija krāsviela (E132) Triacetīns
--

CHAMPIX ārējais izskats un iepakojums

- CHAMPIX 0,5 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apvalkotas, kapsulām līdzīgas formas tabletes, kam vienā pusē iespiests "Pfizer" un otrā pusē – "CHX 0.5".

- CHAMPIX 1 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilas, apvalkotas, kapsulām līdzīgas formas tabletes, kam vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “CHX 1.0”.

CHAMPIX ir pieejams šādos iepakojumos:

- Terapijas uzsākšanas iepakojums satur 2 blisterus: 1 caurspīdīgu blisteri ar 11 x CHAMPIX 0,5 mg apvalkotām tabletēm un 1 caurspīdīgu blisteri ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Terapijas uzsākšanas iepakojums satur 2 blisterus: 1 caurspīdīgu blisteri ar 11 x CHAMPIX 0,5 mg un 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm un 1 caurspīdīgu blisteri ar 28 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Terapijas uzsākšanas iepakojums ārējā kartona kastītē satur vienu iepakojumu ar 1 caurspīdīgu blisteri ar 11 x CHAMPIX 0,5 mg un 14 x 1 mg apvalkotām tabletēm un 1 caurspīdīgu blisteri ar 28 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā un divus iepakojumus, kas katrs satur 2 caurspīdīgus blisterus ar 28 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 2 caurspīdīgus blisterus ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 2 caurspīdīgus blisterus ar 28 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 2 caurspīdīgus blisterus ar 14 x CHAMPIX 0,5 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 2 caurspīdīgus blisterus ar 28 x CHAMPIX 0,5 mg apvalkotām tabletēm aizvalcētā iepakojumā.
- Terapijas uzsākšanas iepakojums satur 2 blisterus: 1 caurspīdīgu blisteri ar 11 x CHAMPIX 0,5 mg apvalkotām tabletēm un 1 caurspīdīgu blisteri ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 2 caurspīdīgus blisterus ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 4 caurspīdīgus blisterus ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 8 caurspīdīgus blisterus ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.
- Uzturošās terapijas iepakojums (ārstēšanās turpināšanai), kas satur 10 caurspīdīgus blisterus ar 14 x CHAMPIX 1 mg apvalkotām tabletēm kartona kastītē.
- Noslēgta, balta ABPE pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 56 x CHAMPIX 1 mg apvalkotās tabletes un iepakota kartona kastītē.
- Noslēgta, balta ABPE pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 56 x CHAMPIX 0,5 mg apvalkotās tabletes un iepakota kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100

Ascoli Piceno (AP)

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,

Τηλ.: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel.: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.

Tel: + 34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0) 1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,

Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421-2-3355 5500

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.