

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg vareniklínu (ako tartrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta s rozmermi 4 mm x 8 mm

Biele bikonvexné tablety v tvare kapsuly, s vyrazeným nápisom "Pfizer" na jednej strane a "CHX 0.5" na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CHAMPIX je indikovaný na odvykanie od fajčenia u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 mg vareniklínu dvakrát denne po predchádzajúcej jednotýždňovej titrácii, ako je uvedená nižšie:

1. – 3. deň:	0,5 mg raz denne
4. – 7. deň:	0,5 mg dvakrát denne
8. deň – ukončenie liečby:	1 mg dvakrát denne

Pacient si má určiť dátum, odkedy prestane fajčiť. Dávkovanie CHAMPIXU má zvyčajne začať 1 - 2 týždne pred týmto dátumom (pozri časť 5.1). Pacienti musia byť CHAMPIXOM liečení 12 týždňov.

U pacientov, ktorí úspešne prestali fajčiť po uplynutí 12 týždňov, sa môže zväziť doplňujúca liečba CHAMPIXOM počas 12 týždňov v dávke 1 mg dvakrát denne na udržanie abstinencie (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorí nie sú schopní alebo ochotní prestať fajčiť naraz, sa má zväziť postupné zanechanie fajčenia s CHAMPIXOM. Pacienti majú počas prvých 12 týždňov liečby obmedziť fajčenie a na konci tohto obdobia liečby prestať fajčiť úplne. Následne majú pokračovať v užívaní CHAMPIXU počas ďalších 12 týždňov s celkovou dĺžkou trvania liečby 24 týždňov (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí sú motivovaní, aby prestali fajčiť, a ktorým sa nepodarilo prestať fajčiť počas predchádzajúcej liečby CHAMPIXOM alebo ktorí sa po liečbe vrátili k fajčeniu, môžu uspieť pri ďalšom pokuse skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí nevedia tolerovať nežiaduce reakcie CHAMPIXU, môžu mať dočasne alebo trvale zníženú dávku na 0,5 mg dvakrát denne.

Pri liečbe na odvykanie od fajčenia je riziko návratu k fajčeniu zvýšené v období bezprostredne po ukončení liečby. U pacientov s vysokým rizikom návratu k fajčeniu sa môže zväziť postupné znižovanie dávky (pozri časť 4.4).

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Keďže starší pacienti môžu mať s vyššou pravdepodobnosťou zníženú funkciu obličiek, má predpisujúci lekár u staršieho pacienta zväziť stav obličiek.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min a ≤ 80 ml/min) až stredným stupňom (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) poškodenia funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pacientom so stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek, u ktorých sa vyskytnú netolerovateľné nežiaduce reakcie, sa môže dávkovanie znížiť na 1 mg raz denne.

Odporúčaná dávka CHAMPIXU u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) je 1 mg raz denne. Liečba sa má začať dávkou 0,5 mg raz denne počas prvých 3 dní, potom zvýšiť na 1 mg raz denne. Keďže s podávaním CHAMPIXU pacientom s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu nie sú dostatočné klinické skúsenosti, liečba sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

CHAMPIX sa neodporúča používať u pediatrických pacientov, pretože jeho účinnosť nebola v tejto populácii preukázaná (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

CHAMPIX je určený na perorálne použitie a tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. CHAMPIX sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinok ukončenia fajčenia

Fyziologické zmeny vyplývajúce z ukončenia fajčenia, s liečbou alebo bez liečby CHAMPIXOM, môžu zmeniť farmakokinetiku alebo farmakodynamiku niektorých liekov, u ktorých môže byť potrebná úprava ich dávky (týka sa to napríklad teofylínu, warfarínu a inzulínu). Keďže fajčenie indukuje CYP1A2, zanechanie fajčenia môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín CYP1A2 substrátov.

Neuropsychiatrické symptómy

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov, ktorí sa pokúšali skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU, hlásené zmeny v správaní alebo myslení, úzkosť, psychóza, kolísanie nálady, agresívne správanie, depresia, samovražedné myšlienky a správanie a pokusy o samovraždu.

Uskutočnila sa veľká randomizovaná, dvojito zaslepená aktívna a placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej sa porovnávalo riziko závažných neuropsychiatrických udalostí u pacientov, ktorí mali vo svojej anamnéze psychiatrickú poruchu, a u pacientov, ktorí nemali vo svojej anamnéze psychiatrickú poruchu, a obe tieto skupiny boli liečené, aby prestali s fajčením, s vareniklínom, bupropiónom, náhradnou nikotínovou liečbou (NRT) vo forme náplasti alebo placebom. Primárnym bezpečnostným cieľom bol kompozit nežiaducich neuropsychiatrických udalostí, ktoré boli nahlásené po uvedení lieku na trh.

Užívanie vareniklínu u pacientov s psychiatrickou poruchou v anamnéze alebo bez nej sa nespájalo so zvýšeným rizikom závažných nežiaducich neuropsychiatrických udalostí v kompozitnom primárnom cieľi pri porovnaní s placebom (pozri časť 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti** – *Bezpečnostná štúdia u jedincov s psychiatrickými poruchami v anamnéze a bez nich*).

Depresívna nálada, zriedkavo spojená s myšlienkami na samovraždu a samovražednými pokusmi, môže byť príznakom vynechania nikotínu.

Lekári si musia byť vedomí možnej naliehavosti závažnej neuropsychiatrickej symptomatológie u pacientov, ktorí sa pokúšajú skončiť s fajčením, či už pomocou terapie, alebo bez nej. Ak sa v priebehu liečby vareniklínom objavia závažné neuropsychiatrické symptómy, pacienti musia okamžite prestať vareniklín užívať a musia bezodkladne kontaktovať zdravotníckeho pracovníka so žiadosťou o prehodnotenie liečby.

Psychiatrické poruchy v anamnéze

Ukončenie fajčenia, či už pomocou farmakoterapie, alebo bez nej, sa spája so zhoršením základného psychiatrického ochorenia (napr. depresie).

Štúdie ukončenia fajčenia pri liečbe CHAMPIXOM poskytli údaje o pacientoch s psychiatrickými poruchami v anamnéze (pozri časť 5.1).

V klinickom skúšaní ukončenia fajčenia boli nahlásené neuropsychiatrické nežiaduce udalosti častejšie u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze ako u pacientov, ktorí ich v anamnéze nemali, bez ohľadu na liečbu (pozri časť 5.1).

Pacienti s psychiatrickým ochorením v anamnéze si preto vyžadujú zvýšenú opatrnosť a náležité poradenstvo.

Epileptické záchvaty

V klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh sa zaznamenali záchvaty u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy záchvatov, liečených CHAMPIXOM. CHAMPIX sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, ktoré môžu znížiť prah citlivosti pre záchvaty.

Vysadenie liečby

Na konci liečby bolo vysadenie CHAMPIXU spojené so zvýšením podráždenosti, naliehavosťou fajčiť, depresiou a/alebo nespavosťou až u 3 % pacientov. Predpisujúci lekár musí podľa toho informovať pacienta a prediskutovať alebo zvážiť potrebu znížovania dávky.

Kardiovaskulárne príhody

Pacienti užívajúci CHAMPIX majú byť poučení o tom, aby oznámili svojmu lekárovi nové alebo zhoršené kardiovaskulárne príznaky a vyhľadali okamžitú lekársku starostlivosť, ak budú pociťovať znaky a príznaky infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených vareniklínom boli po uvedení lieku na trh hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému. Klinické príznaky zahŕňali opuch tváre, úst (jazyka, pier a d'asiem), krku (hrdla a hrtana) a končatín. Vyskytli sa zriedkavé hlásenia život ohrozujúceho angioedému vyžadujúce okamžitú lekársku pomoc z dôvodu respiračného zlyhania. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto symptómy, musia ukončiť liečbu vareniklínom a okamžite kontaktovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Kožné reakcie

U pacientov užívajúcich vareniklín boli po uvedení lieku na trh hlásené tiež zriedkavé, ale ťažké kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému. Keďže tieto kožné reakcie môžu byť život ohrozujúce, pacienti musia ukončiť liečbu pri prvom príznaku vyrážky alebo kožnej reakcie a okamžite kontaktovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Informácie o pomocnej látke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe vlastností vareniklínu a doterajších klinických skúseností nemá CHAMPIX žiadne klinicky významné interakcie. Neodporúča sa žiadna úprava dávky CHAMPIXU ani súčasne podávaných liekov uvedených nižšie.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že je nepravdepodobné, že by vareniklín menil farmakokinetiku látok, ktoré sú primárne metabolizované enzýmami cytochrómu P450.

Navyše, keďže metabolizmus vareniklínu predstavuje menej ako 10 % jeho klírensu, je nepravdepodobné, že by farmakokinetiku vareniklínu menili liečivá, o ktorých je známe, že ovplyvňujú systém cytochrómu P450 (pozri časť 5.2), a preto sa úprava dávky CHAMPIXU nevyžaduje.

Štúdie *in vitro* dokazujú, že vareniklín v terapeutických koncentráciách neinhibuje transportné proteíny v obličkách u človeka. Preto je nepravdepodobné, že by vareniklín ovplyvňoval liečivá, ktoré sa vylučujú sekréciou obličkami (napr. metformín – pozri nižšie).

Metformín

Vareniklín neovplyvňoval farmakokinetiku metformínu. Metformín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku vareniklínu.

Cimetidín

Súčasné podávanie cimetidínu s vareniklínom zvýšilo systémovú expozíciu vareniklínu o 29 % v dôsledku zníženého obličkového klírensu vareniklínu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo u pacientov s ľahkým až stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek sa pri súčasnom podávaní s cimetidínom úprava dávky neodporúča. U pacientov s ťažkým stupňom poškodenia funkcie obličiek sa má vyhnúť súčasnému podávaniu cimetidínu a vareniklínu.

Digoxín

Vareniklín nemenil farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

Warfarín

Vareniklín nemenil farmakokinetiku warfarínu. Vareniklín neovplyvňoval protrombínový čas (INR). Samotné ukončenie fajčenia môže viesť k zmenám vo farmakokinetike warfarínu (pozri časť 4.4).

Alkohol

Klinické údaje o akýchkoľvek možných interakciách medzi alkoholom a vareniklínom sú obmedzené. U pacientov liečených vareniklínom boli po uvedení lieku na trh hlásené zvýšené intoxikačné účinky alkoholu. Príčinná súvislosť medzi týmito udalosťami a používaním vareniklínu nebola stanovená.

Použitie s inou liečbou na odvykanie od fajčenia

Bupropión

Vareniklín nemenil farmakokinetiku bupropiónu v rovnovážnom stave.

Náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy)

Pri súčasnom podávaní vareniklínu a transdermálnej NRT fajčiarom počas 12 dní došlo k štatisticky významnému poklesu priemerného systolického tlaku krvi (v priemere o 2,6 mmHg), meraného posledný deň štúdie. V tejto štúdií bol výskyt nauzey, bolesti hlavy, vracania, závratov, dyspepsie a únavy vyšší pri kombinovanej liečbe než pri samotnej NRT.

Bezpečnosť a účinnosť CHAMPIXU v kombinácii s inou liečbou na odvykanie od fajčenia sa neskúmala.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Priemerné množstvo údajov u gravidných žien nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu vareniklínu (pozri časť 5.1).

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu vareniklínu počas gravidity (pozri časť 5.1).

Dojčenie

Nie je známe, či sa vareniklín vylučuje do materského mlieka u človeka. Štúdie na zvieratách naznačujú, že vareniklín sa vylučuje do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo či pokračovať/prerušiť liečbu CHAMPIXOM, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby CHAMPIXOM pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch vareniklínu na fertilitu.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií fertility u samcov a samíc potkanov neodhalili žiadne riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CHAMPIX môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. CHAMPIX môže spôsobiť závrat, ospalosť a prechodnú stratu vedomia, a preto môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá, neobsluhovali zložité stroje ani sa nezúčastňovali na potenciálne nebezpečných činnostiach, pokiaľ si nie sú istí, že tento liek neovplyvňuje ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odvykanie od fajčenia, s liečbou alebo bez liečby, je spojené s rôznymi príznakmi. U pacientov, ktorí sa pokúšali prestať fajčiť, bola napríklad hlásená dysforická alebo depresívna nálada; nespavosť, iritabilita, frustrácia alebo hnev; úzkosť; problémy s koncentráciou; nepokoj; spomalená srdcová frekvencia; zvýšená chuť do jedla alebo prírastok na hmotnosti. Dizajn ani analýza štúdií so CHAMPIXOM sa nezameriavali na rozlíšenie nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou so skúšaným liekom od tých, ktoré pravdepodobne súviseli s vysadením nikotínu. Nežiaduce účinky lieku sú založené na hodnotení údajov zo štúdií fázy 2 – 3 pred uvedením lieku na trh a aktualizované na základe súboru údajov z 18 placebo kontrolovaných štúdií pred uvedením lieku na trh a po ňom, zahŕňajúcich približne 5 000 pacientov liečených vareniklínom.

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom u pacientov, ktorí boli po období úvodnej titrácie liečeni odporúčanou dávkou 1 mg dvakrát denne, bola nevoľnosť (28,6 %). Vo väčšine prípadov nauzea, ktorá sa vyskytla na začiatku obdobia liečby, bola ľahkej až strednej závažnosti a málokedy viedla k prerušeniu liečby.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke nižšie sú všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli častejšie ako u placeba, zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	nazofaryngitída
Časté	bronchitída, sinusitída
Menej časté	plesňové infekcie, vírusové infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	znížený počet krvných doštičiek
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	zvýšená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
Menej časté	hyperglykémia
Zriedkavé	diabetes mellitus, polydipsia
Psychické poruchy	
Veľmi časté	abnormálne sny, nespavosť
Menej časté	samovražedné myšlienky, agresivita, panická reakcia, poruchy myslenia, nepokoj, zmeny nálady, depresia*, úzkosť*, halucinácie*, zvýšené libido, znížené libido
Zriedkavé	psychóza, somnambulizmus, poruchy správania, dysfória, bradyfrénia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	ospalosť, závrat, poruchy chuti
Menej časté	epileptické záchvaty, tremor, letargia, hypoestézia
Zriedkavé	mozgovocievna príhoda, hypertónia, dyzartria, poruchy koordinácie, hypogeúzia, poruchy cirkadiálneho spánkového rytmu
Neznáme	Prechodná strata vedomia

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy oka	
Menej časté	konjunktivitída, bolesť očí
Zriedkavé	skotóm, zmeny sfarbenia skléry, mydriáza, fotofóbia, myopia, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, tachykardia, palpitácie, zvýšená srdcová frekvencia
Zriedkavé	fibrilácia predsiení, depresie ST segmentu na elektrokardiograme, znížená amplitúda T vlny na elektrokardiograme
Poruchy ciev	
Menej časté	zvýšený tlak krvi, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	dýchavica, kašeľ
Menej časté	zápal horných dýchacích ciest, kongescia v dýchacích cestách, dysfónia, alergická rinitída, podráždenie v hrdle, kongescia v prinosových dutinách, syndróm kašľa asociovaný s ochorením horných dýchacích ciest, rinorea
Zriedkavé	bolesť hrtana, chrápanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea
Časté	gastroezofageálny reflux, vracanie, zápcha, hnačka, nafúknutie brucha, bolesť brucha, bolesť zubov, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach
Menej časté	hematochézia, gastritída, zmeny vyprázdňovania čriev, grganie, aftózna stomatitída, bolesti d'asien
Zriedkavé	hemateméza, abnormálna stolica, povlak na jazyku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka, svrbenie
Menej časté	erytém, akné, hyperhidróza, nočné potenie
Zriedkavé	ťažké kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	artralgia, myalgia, bolesť chrbta
Menej časté	svalové spazmy, muskuloskeletálna bolesť na hrudníku
Zriedkavé	stuhnutosť kĺbov, kostochondritída
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	polakizúria, noktúria,
Zriedkavé	glykozúria, polyúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	menorágia
Zriedkavé	výtok z pošvy, sexuálna dysfunkcia
Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	bolesť na hrudníku, únava
Menej časté	dyskomfort na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, horúčka, asténia, nevoľnosť
Zriedkavé	pocit chladu, cysta
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	abnormálne výsledky pečeneových testov
Zriedkavé	abnormálne nálezy v sperme, zvýšený C-reaktívny proteín, pokles vápnika v krvi
*Frekvencie sú odhadnuté z pozorovacej kohortovej štúdie po uvedení lieku na trh.	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách pred uvedením lieku na trh neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V prípade predávkovania sa má podľa potreby začať štandardná podporná liečba.

Bolo dokázané, že vareniklín je dialyzovateľný u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (pozri časť 5.2), avšak nie sú skúsenosti s dialýzou pri predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky nervového systému; Lieky používané na liečbu závislosti; Lieky používané na liečbu závislosti na nikotíne, kód ATC: N07BA03

Mechanizmus účinku

Vareniklín sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na $\alpha 4\beta 2$ neurónové nikotínové acetylcholinové receptory, kde pôsobí ako parciálny agonista – látka, ktorá sa v prítomnosti nikotínu prejavuje aj ako agonista, s nižšou vlastnou účinnosťou než nikotín, aj ako antagonist.

Elektrofyziológické štúdie *in vitro* a neurochemické štúdie *in vivo* preukázali, že vareniklín sa viaže na $\alpha 4\beta 2$ neurónové nikotínové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu sprostredkovanú receptormi, avšak na signifikantne nižšej úrovni než nikotín. Nikotín u človeka súťaží o tie isté väzbové miesta na $\alpha 4\beta 2$ nAChR receptore, pre ktoré má vareniklín vyššiu afinitu. Preto vareniklín môže účinne blokovať schopnosť nikotínu plne aktivovať receptory $\alpha 4\beta 2$ a mezolimbický dopamínový systém, neurónový mechanizmus, ktorý pri fajčení zodpovedá za posilňovanie návyku a pocit blaha. Vareniklín je vysoko selektívny a viaže sa silnejšie na receptory podtypu $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) než na iné bežné nikotínové receptory ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\ 400$ nM) alebo na nenikotínové receptory a nosiče ($K_i > 1\ \mu\text{M}$, okrem 5 HT3 receptorov: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynamické účinky

Účinnosť CHAMPIXU pri odvykaní od fajčenia je dôsledkom účinku vareniklínu ako parciálneho agonistu na nikotínový receptor $\alpha 4\beta 2$, kde po naviazaní naň vyvoláva efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinenčných príznakov (účinnosť agonistu), čo súčasne vedie k zmierneniu posilňovania návyku a pocitu blaha pri fajčení tým, že bráni nikotínu naviazať sa na receptory $\alpha 4\beta 2$ (účinnosť antagonistu).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba na odvykanie od fajčenia má väčšiu šancu uspieť u pacientov, ktorí sú motivovaní, aby prestali fajčiť, a ktorým sa poskytuje ďalšie poradenstvo a podpora.

Účinnosť CHAMPIXU pri odvykaní od fajčenia sa preukázala v 3 klinických štúdiách, do ktorej boli zaradení chronickí fajčiari cigariet (≥ 10 cigariet za deň). Dvetisíc šesťsto devätnásť (2 619) pacientov dostávalo CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (titrovaný počas prvého týždňa), 669 pacientov bupropión 150 mg dvakrát denne (takisto titrovaný) a 684 pacientov dostávalo placebo.

Porovnávacie klinické štúdie

Dve identické dvojito-zaslepené klinické štúdie prospektívne porovnávali účinnosť CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne), bupropiónu s predĺženým uvoľňovaním (150 mg dvakrát denne) a placebo pri odvykaní od fajčenia. V týchto štúdiách trvajúcich 52 týždňov pacienti dostávali liečbu počas 12 týždňov, po ktorých nasledovala 40-týždňová fáza bez liečby.

Primárnym cieľom v týchto dvoch štúdiách bol počet pacientov, ktorí vytrvali 4 týždne bez fajčenia (4-week continuous quit rate, 4W-CQR) v 9. – 12. týždni, čo potvrdilo vyšetrenie oxidu uhoľnatého (CO) vo vydychovanom vzduchu. Vzhľadom na primárny cieľ vykázal CHAMPIX štatisticky lepšie výsledky ako bupropión a placebo.

Po 40 týždňoch bez liečby bol kľúčovým sekundárnym cieľom pre obe štúdie podiel trvalo abstinujúcich (Continuous Abstinence Rate, CA) v 52. týždni. CA bol definovaný ako podiel jedincov, zo všetkých liečených, ktorí nefajčili (dokonca ani jedno potiahnutie z cigarety) od 9. do 52. týždňa a u ktorých neprekročil CO vo vydychovanom vzduchu > 10 ppm.

Údaje o 4W-CQR (v 9. až 12. týždni) a podiele CA (v 9. až 52. týždni) z 1. a 2. štúdie sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	1. štúdia (n = 1 022)		2. štúdia (n = 1 023)	
	4W CQR	CA týž.9-52	4W CQR	CA týž.9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
bupropión	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Pomer pravdepodobností CHAMPIX vs placebo	3,91 P < 0,0001	3,13 P < 0,0001	3,85 P < 0,0001	2,66 P < 0,0001
Pomer pravdepodobností CHAMPIX vs bupropión	1,96 P < 0,0001	1,45 P = 0,0640	1,89 P < 0,0001	1,72 P = 0,0062

Túžba po cigarete, abstinénčné príznaky a fajčiarske návyky udávané pacientmi

V oboch štúdiách, 1. a 2., sa počas aktívnej liečby signifikantne znížila túžba po cigarete aj abstinénčné príznaky u pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu CHAMPIXOM v porovnaní s placebom. CHAMPIX v porovnaní s placebom tiež signifikantne znížil fajčiarsky návyk, ktorý môže zachovávať fajčiarske správanie u pacientov, ktorí počas liečby fajčia. Účinok vareniklínu na túžbu po cigarete, abstinénčné príznaky a fajčiarsky návyk sa nehodnotili počas dlhodobej následnej fázy sledovania bez liečby.

Štúdia udržania abstinencie

Tretia štúdia hodnotila prínos doplnkovej 12 týždňovej liečby CHAMPIXOM na udržanie abstinencie. Pacienti v tejto otvorenej štúdii (n = 1 927) dostávali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne počas 12 týždňov. Pacienti, ktorí prestali fajčiť do 12. týždňa, boli potom randomizovaní buď na podávanie CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne) alebo placebo počas ďalších 12 týždňov, pričom štúdia trvala celkovo 52 týždňov.

Primárnym cieľom štúdie bol podiel trvalo abstinujúcich potvrdený dychovou skúškou na prítomnosť CO od 13. do 24. týždňa v dvojito-zaslepenej fáze liečby. Kľúčovým sekundárnym cieľom bol podiel trvalo abstinujúcich (CA) od 13. do 52. týždňa.

Táto štúdia preukázala prínos doplnkovej 12-týždňovej liečby CHAMPIXOM 1 mg dvakrát denne na udržanie nikotínovej abstinencie v porovnaní s placebom, prevaha nad placebom sa u CA udržala aj v 52. týždni. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo.

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti s použitím CHAMPIXU u černochov nebola stanovená klinická účinnosť u tejto populácie.

Flexibilné zanechanie fajčenia medzi 1. až 5. týždňom liečby

Účinnosť a bezpečnosť vareniklínu sa hodnotila u fajčiarov, ktorí boli schopní prestať fajčiť medzi 1. až 5. týždňom liečby. V tejto 24-týždňovej štúdiu sa pacienti liečili počas 12 týždňov, potom nasledovalo 12 týždňov trvajúce obdobie bez liečby. 4-týždňový CQR (v 9. až 12. týždni) bol pre vareniklín 53,9 % a pre placebo 19,4 % (rozdiel = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %) a CA v 9. - 24. týždni bol 35,2 % (vareniklín) oproti 12,7 % (placebo) (rozdiel = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Pacientom, ktorí nie sú ochotní alebo schopní určiť si deň, kedy prestanú fajčiť v priebehu 1 - 2 týždňov, by sa mohla ponúknuť možnosť, aby začali liečbu a potom si zvolili vlastný dátum, kedy v priebehu 5 týždňov prestanú fajčiť.

Štúdia u jedincov opätovne liečených CHAMPIXOM

CHAMPIX sa hodnotil v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 494 pacientov, ktorí sa predtým pokúšali skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU a buď sa im to nepodarilo, alebo sa k fajčeniu po liečbe vrátili. Jedinci, u ktorých sa vyskytla nežiaduca udalosť, ktorá počas predchádzajúcej liečby vyvolala znepokojenie, boli zo štúdie vylúčení. Jedinci boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie 1 mg CHAMPIXU dvakrát denne (N = 249) alebo placebo (N = 245) počas 12 týždňov liečby s následným až 40-týždňovým sledovaním po liečbe. Pacienti zaradení do tejto štúdie užívali v minulosti CHAMPIX pri pokuse skončiť s fajčením (s celkovou dĺžkou trvania liečby minimálne dva týždne) aspoň tri mesiace pred vstupom do štúdie a fajčili aspoň štyri týždne.

Pacienti liečení CHAMPIXOM mali vyššiu mieru abstinencie potvrdenej vyšetrením oxidu uhoľnatého (CO) v 9. – 12. týždni a v 9. – 52. týždni v porovnaní s jedincami, ktorí boli liečení placebom. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo.

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Postupné zanechanie fajčenia

CHAMPIX sa hodnotil v 52-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu s 1 510 jedincami, ktorí neboli schopní alebo ochotní zanechať fajčenie v priebehu štyroch týždňov, ale boli ochotní postupne obmedzovať fajčenie počas 12-týždňového obdobia predtým, ako prestali fajčiť úplne. Randomizovaní jedinci užívali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (n = 760) alebo placebo (n = 750) počas 24 týždňov a po ukončení liečby boli až do 52. týždňa sledovaní. Pacienti boli poučení, aby na konci prvých štyroch týždňov liečby znížili počet vyfajčených cigariet aspoň o 50 percent nasledovaný ďalším znížením o 50 percent v období od štvrtého po ôsmy týždeň liečby s cieľom dosiahnuť úplnú abstinenciu po 12 týždňoch. Po úvodnej 12-týždňovej fáze znižovania pacienti pokračovali v liečbe ďalších 12 týždňov. Pacienti liečení CHAMPIXOM mali významne

vyšší podiel trvalo abstinujúcich v porovnaní s placebom. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebu

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Bezpečnostný profil CHAMPIXU v tejto štúdií bol v súlade so štúdiami pred uvedením lieku na trh.

Osoby s kardiovaskulárnym ochorením

CHAMPIX sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s jedincami so stabilným kardiovaskulárnym ochorením (iným ako hypertenzia alebo v kombinácii s hypertenziou), ktoré bolo diagnostikované dlhšie ako 2 mesiace. Randomizovaní jedinci užívali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (n = 353) alebo placebo (n = 350) počas 12 týždňov a po ukončení liečby boli 40 týždňov sledovaní. 4-týždňový CQR pre vareniklín bol 47,3 % a 14,3 % pre placebo a CA v 9. - 52. týždni bol 19,8 % (v skupine liečenej vareniklínom) oproti 7,4 % (v skupine s placebom).

Úmrtia a závažné kardiovaskulárne príhody posudzovala zaslepená komisia. Nasledujúce posúdené príhody sa vyskytli s frekvenciou ≥ 1 % v každom liečebnom ramene počas liečby (alebo v období 30 dní po ukončení liečby): nefatálny infarkt myokardu (1,1 % u CHAMPIXU oproti 0,3 % u placeba) a hospitalizácia pre anginu pectoris (0,6 % oproti 1,1 %). Počas obdobia sledovania bez liečby v dĺžke do 52 týždňov posúdené príhody zahŕňali potrebu koronárnej revaskularizácie (2,0 % oproti 0,6 %), hospitalizáciu pre anginu pectoris (1,7 % oproti 1,1 %) a novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev (peripheral vascular disease, PVD) alebo prijatie do nemocnice na výkon súvisiaci s PVD (1,4 % oproti 0,6 %). Niektorí pacienti, ktorí vyžadovali koronárnu revaskularizáciu, absolvovali zákrok v rámci starostlivosti pri nefatálnom IM a hospitalizácie pre anginu pectoris. Počas štúdie trvajúcej 52 týždňov sa kardiovaskulárne úmrtie vyskytlo u 0,3 % pacientov v ramene s CHAMPIXOM a u 0,6 % pacientov v ramene s placebom.

Meta-analýza 15 klinických štúdií s liečbou trvajúcou ≥ 12 týždňov, ktoré zahŕňali 7002 pacientov (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), bola vykonaná s cieľom systematicky posúdiť kardiovaskulárnu bezpečnosť CHAMPIXU. Štúdiá u pacientov so stabilným kardiovaskulárnym ochorením opísaným vyššie bola zahrnutá do meta-analýzy.

Kľúčová analýza kardiovaskulárnej bezpečnosti obsahovala výskyt a načasovanie kompozitného cieľa Závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), definovaného ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda. Tieto príhody zahrnuté do cieľa boli posudzované zaslepenou, nezávislou komisiou. Celkovo sa počas liečby objavilo iba malé množstvo závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod v štúdiách zahrnutých v meta-analýze (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Navyše sa objavilo malé množstvo závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod do 30 dní po liečbe (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozícia CHAMPIXU mala za následok mieru rizika závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod rovnajúcu sa 2,83 (95 % interval spoľahlivosti od 0,76 do 10,55 p = 0,12) pre pacientov počas liečby a 1,95 (95 % interval spoľahlivosti od 0,79 do 4,82, p = 0,15) pre pacientov do 30 dní po liečbe. Toto sú ekvivalenty k odhadovanému zvýšeniu o 6,5 závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod a 6,3 závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod na 1000 patientskych rokov, podľa expozície v uvedenom poradí. Miera rizika závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod bola vyššia u pacientov s dodatočným

kardiovaskulárnym rizikom navyše k fajčeniu v porovnaní s pacientami bez kardiovaskulárnych rizikových faktorov iných ako fajčenie. V metaanalýze boli prítomné podobné miery mortality z akejkolvek príčiny (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulárnej mortality (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) v ramene so CHAMPIXOM v porovnaní s placebovým ramenom.

Štúdia hodnotiaca kardiovaskulárnu bezpečnosť u jedincov s a bez psychiatrickej poruchy v anamnéze

Kardiovaskulárna (KV) bezpečnosť CHAMPIXu sa vyhodnotila v štúdiu u jedincov s anamnézou psychiatrickej poruchy a bez nej (pôvodná štúdia; pozri časť 5.1 - *Neuropsychiatrická bezpečnosť*) a v jej predĺžení bez liečby, v štúdiu hodnotiacej kardiovaskulárnu bezpečnosť, do ktorej bolo zaradených 4 595 zo 6 293 jedincov, ktoré dokončili pôvodnú štúdiu (N = 8 058), boli títo jedinci sledovaní až do 52. týždňa. Zo všetkých jedincov liečených v pôvodnej štúdiu malo 1 749 (21,7 %) stredné KV riziko a 644 (8,0 %) malo vysoké KV riziko definované podľa Framinghamovho skóre.

Primárnym koncovým KV ukazovateľom bol čas do závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej príhody (major adverse cardiovascular events - MACE) definovanej ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda počas liečby. Úmrtia a kardiovaskulárne príhody boli posudzované zaslepenou, nezávislou komisiou.

V nasledujúcej tabuľke je uvedená incidencia závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE) a pomer rizika vs placebo pre všetky liečebné skupiny počas liečby a kumulované, t.j. počas liečby plus 30 dní a až do konca štúdie.

	CHAMPIX N = 2 016	Bupropión N = 2 006	NRT N = 2 022	Placebo N = 2 014
Počas liečby				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Počas liečby plus 30 dní				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Do konca štúdie				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Používanie CHAMPIXu, bupropiónu a náhradnej nikotínovej liečby (nicotine replacement therapy - NRT) nebolo spojené so zvýšeným rizikom KV nežiaducich príhod u fajčiarov liečených až 12 týždňov a sledovaných až 1 rok v porovnaní s placebom, aj keď vzhľadom na relatívne nízky počet celkových príhod sa spojitost' nedá úplne vylúčiť.

Pacienti s miernou až stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)
Účinnosť a bezpečnosť CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne) pri odvykaní od fajčenia u pacientov s miernou až stredne závažnou CHOCHP sa preukázala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu. V tejto štúdiu trvajúcej 52 týždňov pacienti dostávali liečbu 12 týždňov, potom nasledovala 40-týždňová fáza sledovania bez liečby. Primárnym cieľom štúdie bol počet pacientov, ktorí vytrvali 4 týždne bez fajčenia (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) potvrdený vyšetrením oxidu uhoľnatého (CO) v 9. až 12. týždni štúdie a kľúčovým sekundárnym cieľom bol podiel trvalo abstínujúcich (Continuous Abstinence, CA) v 9. až 52. týždni. Bezpečnostný profil vareniklínu bol porovnateľný s tým, čo bolo hlásené v iných štúdiách u bežnej populácie,

vrátane pľúcnej bezpečnosti. Výsledky 4-týždňovej CQR (v 9. až 12. týždni) a podielu CA (v 9. až 52. týždni) sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

Štúdia u jedincov s veľkou depresívnou poruchou v anamnéze

Účinnosť vareniklínu bola potvrdená v randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu s 525 pacientmi, ktorí trpeli veľkou depresívnou poruchou počas posledných dvoch rokov alebo boli aktuálne stabilne liečení. Miery odvykania v tejto populácii boli podobné tým, ktoré boli hlásené v celkovej populácii. V skupine liečenej vareniklínom medzi týždňami 9-12 bola trvalá miera abstinencie 35,9 % oproti 15,6 % v skupine liečenej placebom (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a medzi týždňami 9 - 52 bola 20,3 % oproti 10,4 % v tomto poradí (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Najčastejšie nežiaduce príhody (≥ 10 %) u jedincov užívajúcich vareniklín boli nauzea (27,0 % oproti 10,4 % pri placebe), bolesť hlavy (16,8 % oproti 11,2 %), abnormálne sny (11,3 % oproti 8,2 %), nespavosť (10,9 % oproti 4,8 %) a iritabilita (10,9 % oproti 8,2%). Počas štúdie sa nezaznamenali žiadne rozdiely medzi skupinami liečenými vareniklínom a placebom merané psychiatrickou škálou ani celkové zhoršenie depresie alebo iných psychiatrických príznakov u týchto liečených skupín.

Štúdia u jedincov so stabilnou schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou

Bezpečnosť a tolerabilita vareniklínu sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdiu u 128 fajčiarov so stabilnou schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou s antipsychotickou liečbou, randomizovaných v pomere 2:1 na vareniklín (1 mg dvakrát denne) alebo placebo počas 12 týždňov s následným 12-týždňovým sledovaním bez liečby.

Najčastejšie nežiaduce príhody u osôb užívajúcich vareniklín boli nauzea (23,8 % oproti 14,0 % pri placebe), bolesť hlavy (10,7 % oproti 18,6 % pri placebe) a vracanie (10,7 % oproti 9,3 % pri placebe). Spomedzi hlásených neuropsychiatrických nežiaducich príhod bola insomniá jedinou príhodou hlásenou v ktorejkoľvek skupine u ≥ 5 % osôb s vyšším výskytom v skupine s vareniklínom oproti placebu (9,5 % oproti 4,7 %).

Celkovo sa nezaznamenalo zhoršenie schizofrénie merané psychiatrickou škálou ani u jednej liečenej skupiny a nezistili sa ani žiadne celkové zmeny extrapyramídových prejavov. V skupine s vareniklínom v porovnaní s placebom hlásil vyšší podiel osôb samovražedné myšlienky alebo správanie pred zaradením do štúdie (v celoživotnej anamnéze) a po skončení obdobia aktívnej liečby (na 33. až 85. deň po poslednej dávke liečby). Počas obdobia aktívnej liečby bola incidencia príhod súvisiacich so samovraždou podobná u osôb liečených vareniklínom a osôb liečených placebom (11 oproti 9,3 % v uvedenom poradí). Percento osôb s príhodami súvisiacimi so samovraždou vo fáze aktívnej liečby v porovnaní s postliečebnou fázou sa nezmenilo v skupine s vareniklínom; v placebovej skupine bolo v postliečebnej fáze toto percento nižšie. Hoci sa nezaznamenali dokonané samovraždy, zistil sa jeden pokus o samovraždu u osoby liečenej vareniklínom, ktorej celoživotná anamnéza zahŕňala niekoľko podobných pokusov. Obmedzené údaje dostupné z jednej štúdie s ukončením fajčenia nie sú dostatočné na to, aby umožnili urobiť definitívne závery o bezpečnosti u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou.

Neuropsychiatrická bezpečnostná štúdia u jedincov s psychiatrickými poruchami v anamnéze a bez nich

Vareniklín sa vyhodnocoval v randomizovanej, dvojito zaslepenej aktívnej a placebom kontrolovanej štúdiu, ktorá zahŕňala osoby s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N=4074) a osoby bez psychiatrickej poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N=3984). Osoby vo veku 18 až 75 rokov, ktoré fajčili 10 alebo viac cigariet denne, sa náhodne rozdelili v pomere 1:1:1:1 do štyroch skupín, pričom prvá užívala vareniklín 1 mg dvakrát denne, druhá užívala bupropión SR

150 mg dvakrát denne, tretia používala náhradnú nikotínovú liečbu (NRT) vo forme náplasti 21 mg/deň s postupným znižovaním dávky a štvrtá skupina užívala placebo. Terapia trvala 12 týždňov a potom nasledovalo ďalších 12 týždňov sledovania po ukončení liečby.

Primárnym bezpečnostným cieľom bol kompozit nasledujúcich neuropsychiatrických (NPS) nežiaducich udalostí: závažné prípady úzkosti, depresie, pocitu nenormálnosti alebo nepriateľstva a/alebo stredne závažné alebo závažné prípady rozrušenia, agresie, preludov, halucinácií, vražedných myšlienok, mánie, paniky, paranoje, psychózy, samovražedných myšlienok, samovražedného správania alebo dokonanej samovraždy.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené pomery kompozitného primárneho cieľa pre NPS nežiaduce udalosti podľa terapeutickú skupiny a rozdiely v rizikách (RDs) (95% CI) v porovnaní s placebom v **nepsychiatrickej kohorte**.

Okrem toho tabuľka uvádza podmnožinu kompozitného cieľa NPS nežiaducich udalostí (AE) so závažnou intenzitou:

	Nepsychiatrická kohorta N=3984			
	Vareniklín	Bupropión	NRT	Placebo
Počet liečených pacientov	990	989	1006	999
Kompozitný primárny NPS AE cieľ n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Kompozitný cieľ NPS AE so závažnou intenzitou n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežiaduca udalosť; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Pomery udalostí v kompozitnom ciele boli nízke vo všetkých terapeutických skupinách a pre každú z aktívnych terapií boli podobné alebo nižšie ako pre placebo. Užívanie vareniklínu, bupropiónu a NRT sa v nepsychiatrickej kohorte nespájalo so signifikantne zvýšeným rizikom NPS nežiaducich udalostí v kompozitnom primárnom ciele v porovnaní s placebom (95% CI boli nižšie ako nula alebo zahŕňali nulu).

Percento osôb so samovražednými myšlienkami alebo so samovražedným správaním, na základe Kolumbijskej stupnice závažnosti samovražedného úmyslu (C-SSRS), bolo podobné vo vareniklínovej aj placebo skupine tak počas liečby, ako aj v neterapeutickom sledovacom období, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Nepsychiatrická kohorta N=3984			
	Vareniklín N=990 n (%)	Bupropión N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Počas terapie				
Počet vyhodnocovaných osôb	988	983	996	995
Samovražedné správanie/myšlienky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Samovražedné správanie	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Samovražedné	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)

myšlienky				
Počas sledovacieho obdobia				
Počet vyhodnocovaných osôb	807	816	800	805
Samovražedné správanie/myšlienky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Samovražedné správanie	0	1 (0,1)	0	0
Samovražedné myšlienky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Počas terapie došlo v nepsihiatrickej kohorte k jednej dokonanej samovražde, a to u osoby liečenej placebom.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené pomery kompozitných cieľových NPS nežiaducich udalostí podľa terapeutických skupín a RDs (95 % CI) v porovnaní s placebom v **psychiatrickej kohorte**. Uvedené sú aj jednotlivé zložky cieľa.

Okrem toho tabuľka uvádza podmnožinu kompozitného cieľa NPS nežiaducich udalostí (AE) so závažnou intenzitou:

	Psychiatrická kohorta N=4074			
	Vareniklín	Bupropión	NRT	Placebo
Počet liečených pacientov	1026	1017	1016	1015
Kompozitný NPS AE primárny cieľ, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) vs placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Zložky primárneho NPS AE cieľa n (%):				
Úzkosť ^a	5 (0,5)			
Depresia ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Pocit nenormálnosti ^a	0	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Nepriateľstvo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Rozrušenie ^b	25 (2,4)	0	0	0
Agresivita ^b	14 (1,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Preludy ^b	1 (0,1)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Halucinácie ^b	5 (0,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Vražedné myšlienky ^b	0	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mánia ^b	7 (0,7)	0	0	0
Panika ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoja ^b	1 (0,1)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Psychóza ^b	4 (0,4)	0	0	2 (0,2)
Samovražedné správanie ^b	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky ^b	5 (0,5)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Dokonaná samovražda ^b	0	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
		0	0	0
Kompozitný NPS AE cieľ so závažnou intenzitou n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE, nežiaduca udalosť; ^aStupeň = AE so závažnou intenzitou; ^bStupeň = AE so strednou a závažnou intenzitou; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

V psychiatrickej kohorte bolo nahlásených viac udalostí v každej terapeutickej skupine ako v nepsihiatrickej kohorte a incidencia udalostí bola v kompozitnom cieľi vyššia pre každú z aktívnych terapií ako pre placebo. Avšak užívanie vareniklínu, bupropiónu a NRT sa

v psychiatrickej kohorte nespájalo so signifikantne zvýšeným rizikom NPS nežiaducich udalostí v kompozitnom primárnom ciele v porovnaní s placebom (95 % CI zahŕňali nulu).

V psychiatrickej kohorte bolo percento osôb so samovražednými myšlienkami alebo so samovražedným správaním, na základe Kolumbijskej stupnice závažnosti samovražedného úmyslu (C-SSRS), podobné vo vareniklínovej aj placebo skupine tak počas liečby, ako aj v neterapeutickom sledovacom období, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Psychiatrická kohorta N=4074			
	Vareniklín N=1026 n (%)	Bupropión N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Počas terapie				
Počet vyhodnocovaných osôb	1017	1012	1006	1006
Samovražedné správanie/myšlienky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Samovražedné správanie	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Samovražedné myšlienky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Počas sledovacieho obdobia				
Počet vyhodnocovaných osôb	833	836	824	791
Samovražedné správanie/myšlienky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Samovražedné správanie	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = Náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

V psychiatrickej kohorte nedošlo k žiadnej dokonanej samovražde.

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti u osôb liečených v tejto štúdií vareniklínom boli podobné s nežiaducimi udalosťami pozorovanými v štúdiách pred uvedením lieku na trh.

V oboch kohortách sa u osôb liečených vareniklínom preukázala štatistická superiorita abstinencie potvrdennej prostredníctvom CO počas 9. až 12. týždňa a počas 9. až 24. týždňa v porovnaní s osobami liečenými bupropiónom, nikotínovou náplasťou alebo placebom (pozri, prosím, nižšie uvedenú tabuľku).

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklín	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropión	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Porovnania terapií: Pomer pravdepodobností (95 % CI), p hodnota		
Vareniklín vs placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropión vs placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
Vareniklín vs bupropión	1,77 (1,46; 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14) , P<0,0001
Vareniklín vs NRT	1,74 (1,43; 2,10) , P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99) , P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklín	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropión	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Porovnanie terapií: Pomer pravdepodobností (95 % CI), p hodnota		
Vareniklín vs placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29) , P<0,0001
Bupropión vs placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36) , P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklín vs bupropión	1,49 (1,20; 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklín vs NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA = kontinuálna abstinencia; CI = interval spoľahlivosti; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Meta-analýzy a pozorovacie štúdie neuropsychiatrickej bezpečnosti

Analýzy údajov z klinických skúšaní nepotvrdili zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických udalostí pri užívaní vareniklínu v porovnaní s placebom. Okrem toho nezávislé pozorovacie štúdie nepodporili zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických udalostí u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy) alebo bupropión.

Prerušenie liečby

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 11,4 % pre vareniklín oproti 9,7 % pre placebo. V tejto skupine bol podiel prerušení liečby kvôli najčastejším nežiaducim reakciám u pacientov liečených vareniklínom nasledovný: nauzea (2,7 % vs. 0,6 % pre placebo), bolesť hlavy (0,6 % vs. 1,0 % pre placebo), nespavosť (1,3 % vs. 1,2 % pre placebo) a abnormálne sny (0,2 % vs. 0,2 % pre placebo).

Analýzy klinických skúšaní:

Meta-analýza 5 randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s 1 907 pacientmi (1 130 vareniklín a 777 placebo) bola vykonaná s cieľom posúdiť samovražedné myšlienky a správanie hlásené podľa hodnotiacej škály Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Táto meta-analýza zahŕňala jedno klinické skúšanie (N = 127) u pacientov s anamnézou schizofrénie alebo schizoafektívnej poruchy a ďalšie klinické skúšanie (N = 525) u pacientov s anamnézou depresie. Výsledky nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu samovražedných myšlienok a/alebo samovražedného správania u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, ako znázorňuje tabuľka nižšie. Z 55 pacientov, ktorí hlásili samovražedné myšlienky alebo správanie, bolo 48 (24 vareniklín, 24 placebo) z dvoch klinických skúšaní, do ktorých boli zaradení pacienti s anamnézou schizofrénie/schizoafektívnej poruchy alebo depresie. Len niekoľko pacientov hlásilo tieto udalosti v ostatných troch klinických skúšaní (4 vareniklín, 3 placebo).

Počet pacientov a pomer rizika samovražedných myšlienok a/alebo samovražedného správania hlásených podľa hodnotiacej škály C-SSRS z meta-analýzy 5 klinických skúšaní porovnávajúcich vareniklín a placebo:

	Vareniklín (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti so samovražednými myšlienkami a/alebo samovražedným správaním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expozície patientskych rokov	325	217
Pomer rizika # (RR – Risk Ratio; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Z týchto pacientov hlásil jeden pacient v každom liečebnom ramene samovražedné správanie

** Pacienti s výskytom udalostí do 30 dní po liečbe; % nie sú vážené štúdiou

RR pri miere výskytu počas 100 patientských rokov

Meta-analýza 18 dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola vykonaná s cieľom posúdiť neuropsychiatrickú bezpečnosť vareniklínu. Tieto skúšania zahŕňali 5 skúšaní opísaných vyššie, ktoré používali hodnotiacu škálu C-SSRS, a celkovo 8 521 pacientov (5 072 vareniklín, 3 449 placebo), z ktorých niekoľko s psychiatrickými ochoreniami. Výsledky preukázali podobný výskyt kombinovaných neuropsychiatrických nežiaducich udalostí iných ako poruchy spánku u pacientov liečených vareniklínom ako u pacientov liečených placebom s pomerom rizika (Risk Ratio – RR) 1,01 (95 % CI: 0,89 – 1,15). Zhromaždené údaje z týchto 18 klinických skúšaní preukázali podobnú mieru výskytu jednotlivých kategórií psychiatrických udalostí u pacientov liečených vareniklínom ako u pacientov liečených placebom. Tabuľka nižšie opisuje najčastejšie ($\geq 1\%$) hlásené kategórie nežiaducich udalostí súvisiacich s psychiatrickou bezpečnosťou iných ako poruchy spánku.

Psychiatrické nežiaduce udalosti vyskytujúce sa u $\geq 1\%$ pacientov zo zhromaždených údajov z 18 klinických skúšaní:

	Vareniklín (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a symptómy	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresívne poruchy a výkyvy	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a výkyvy nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* Neklasifikované inde (NEC – Not Elsewhere Classified)

Počet (percento) zodpovedá počtu pacientov, ktorí hlásili výskyt udalosti

Pozorovacie štúdie

Štyri pozorovacie štúdie, pričom každá zahŕňala 10 000 až 30 000 používateľov vareniklínu v upravených analýzach, porovnávali riziko závažných neuropsychiatrických udalostí vrátane hospitalizácií v dôsledku neuropsychiatrických udalostí a fatálneho a nefatálneho samopoškodzovania u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy) alebo bupropión. Všetky štúdie boli retrospektívne kohortové štúdie a zahŕňali pacientov s psychiatrickou anamnézou alebo bez nej. Všetky štúdie používali štatistické metódy na kontrolu pridružených faktorov vrátane preferenčného predpisovania vareniklínu zdravším pacientom, aj keď existuje možnosť reziduálnych pridružených faktorov.

Dve štúdie nezistili žiadny rozdiel v riziku hospitalizácií z dôvodu neuropsychiatrických udalostí medzi používateľmi vareniklínu a používateľmi nikotínových náplastí (pomer rizík [HR – Hazard ratio] 1,14; 95 % interval spoľahlivosti [CI – Confidence interval]: 0,56 – 2,34 v prvej štúdií a 0,76; 95 % CI: 0,40 – 1,46 v druhej štúdií). Schopnosť rozpoznať rozdiely v týchto dvoch štúdiách bola obmedzená. Tretia štúdia nezaznamenala žiadny rozdiel v riziku psychiatrických nežiaducich udalostí diagnostikovaných počas návštevy lekárskej pohotovosti alebo hospitalizácie pacienta v nemocnici medzi používateľmi vareniklínu a bupropiónu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55 – 1,30). Na základe hlásení po uvedení lieku na trh bupropión môže byť spájaný s neuropsychiatrickými nežiaducimi udalosťami.

Štvrtá štúdia nepotvrdila zvýšené riziko fatálneho alebo nefatálneho samopoškodzovania (HR 0,88; 95 % CI: 0,52 – 1,49) u pacientov, ktorým bol predpísaný vareniklín v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy). Výskyt zistených samovrážd bol zriedkavý počas troch mesiacov potom, ako pacienti začali liečbu s ktorýmkoľvek liekom (dva prípady z 31 260 používateľov vareniklínu a šesť prípadov z 81 545 z používateľov náhradnej nikotínovej liečby).

Kohortová štúdia gravidity

Populačná kohortová štúdia porovnávala deti vystavené CHAMPIXu *in utero* (N = 335) s deťmi narodenými matkám, ktoré počas tehotenstva fajčili (N = 78 412), a deťmi, ktoré sa narodili

nefajčiarkam (N= 806 438). V tejto štúdií mali deti vystavené CHAMPIXu *in utero* v porovnaní s deťmi narodenými matkám, ktoré počas tehotenstva fajčili, nižšiu mieru vrodených malformácií (3,6 % vs 4,3 %), narodenia mŕtveho plodu (0,3 % vs 0,5 %), predčasného pôrodu (7,5 % vs 7,9 %), malej veľkosti vzhľadom na svoj gestačný vek (12,5 % vs 17,1 %) a predčasného prerhnutia membrány (3,6 % vs 5,4 %).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť vareniklínu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 312 pacientmi vo veku 12 až 19 rokov, ktorí fajčili priemerne aspoň 5 cigariet denne počas 30 dní pred náborom a mali skóre aspoň 4 na stupnici závislosti od nikotínu vo Fagerstromovom teste. Pacienti boli stratifikovaní podľa veku (12 – 16 rokov a 17 – 19 rokov) a podľa telesnej hmotnosti (≤ 55 kg a > 55 kg). Po dvojtýždňovej titrácii pacienti, ktorí boli randomizovaní na vareniklín a mali telesnú hmotnosť > 55 kg, dostávali 1 mg dvakrát denne (skupina s vysokou dávkou) alebo 0,5 mg dvakrát denne (skupina s nízkou dávkou), zatiaľ čo pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 55 kg dostávali 0,5 mg dvakrát denne (skupina s vysokou dávkou) alebo 0,5 mg jedenkrát denne (skupina s nízkou dávkou). Pacienti sa liečili 12 týždňov a potom nasledovalo 40-týždňové obdobie bez liečby spolu s poradenstvom primeraným veku počas celej štúdie.

V nasledujúcej tabuľke z vyššie spomínanej pediatrickej štúdie je uvedené porovnanie miery kontinuálnej abstinencie (CAR) od 9. do 12. týždňa overené testom kotinínu v moči pre celý analyzovaný súbor celkovej populácie štúdie a pre populáciu vo veku 12 – 17 rokov.

CAR 9 – 12 (%)	Celkovo n/N (%)	12 až 17-roční n/N (%)
Vysoká dávka vareniklínu	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Nízka dávka vareniklínu	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Porovnania liečby	Pomer pravdepodobností pre CAR 9 – 12 (95 % IS) [p-hodnota]	
Vysoká dávka vareniklínu vs placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Nízka dávka vareniklínu vs placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Táto p-hodnota sa nepovažuje za štatisticky významnú. Vopred špecifikované štatistické testovacie postupy sa ukončili potom ako sa preukázalo, že porovnanie liečby vysokou dávkou vareniklínu a liečby placebom v celkovej štúdií nedosiahlo štatistickú významnosť.

IS = interval spoľahlivosti; N = počet randomizovaných osôb; n = počet osôb, ktoré pri každej návšteve od 9. do 12. týždňa (vrátane) hlásili, že nefajčia a nepoužívajú iné nikotín obsahujúce produkty od poslednej návštevy/posledného kontaktu (dotazník o používaní nikotínu – „Nicotine Use Inventory“) a na ktorejkoľvek z týchto návštev sa testom kotinínu v moči potvrdilo, že prestali fajčiť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie vareniklínu sa zvyčajne dosiahnu do 3 až 4 hodín po perorálnom podaní. Po viacnásobnom perorálnom podávaní zdravým dobrovoľníkom sa podmienky rovnovážneho stavu dosiahli do 4 dní. Po perorálnom podaní je absorpcia prakticky úplná, s vysokou systémovou dostupnosťou. Perorálnu biologickú dostupnosť vareniklínu neovplyvňuje jedlo ani denná doba podania.

Distribúcia

Vareniklín preniká do tkanív, vrátane mozgu. Zdanlivý distribučný objem činil v rovnovážnom stave v priemere 415 litrov (% CV = 50). Vareniklín sa v malej miere viaže na bielkoviny plazmy (≤ 20 %), nezávisle od veku a funkcie obličiek. U hlodavcov prestupuje vareniklín cez placentu a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Vareniklín sa v minimálnej miere metabolizuje, 92 % sa vylučuje v nezmenenej forme do moču, menej ako 10 % vo forme metabolitov. Nepatrné množstvo metabolitov v moči zahŕňa N-karbamoylglukuronid vareniklínu a hydroxyvareniklín. V krvnom obehu predstavuje vareniklín 91 % látky vzťahujúcej sa k podanému lieku. Nepatrné množstvo metabolitov v krvnom obehu zahŕňa N-karbamoylglukuronid vareniklínu a N-glukozylvareniklín.

Štúdie *in vitro* dokazujú, že vareniklín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 ($IC_{50} > 6\,400$ ng/ml). Enzýmy P450 testované z hľadiska inhibície boli: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Na ľudských hepatocytoch *in vitro* sa tiež preukázalo, že vareniklín neindukuje aktivitu enzýmov 1A2 a 3A4 cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by vareniklín menil farmakokinetiku látok, ktoré sú primárne metabolizované enzýmami cytochrómu P450.

Eliminácia

Eliminačný polčas vareniklínu je približne 24 hodín. Eliminácia obličkami sa deje primárne glomerulárnou filtráciou, spolu s aktívnou tubulárnou sekréciou pomocou organického kationového nosiča, OCT2 (pozri časť 4.5).

Linearita/nelinearita

Vareniklín vykazuje lineárnu kinetiku, keď sa podáva jednorazovo (0,1 mg až 3 mg) alebo v opakovaných dávkach 1 mg až 3 mg denne.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Ako sa ukázalo v špecifických farmakokinetických štúdiách a populačných farmakokinetických analýzach, neexistujú klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vareniklínu, čo sa týka veku, rasy, pohlavia, fajčenia alebo súčasného podávania iných liekov.

Porucha funkcie pečene

Keďže sa vareniklín v pečeni signifikantne nemetabolizuje, farmakokinetika vareniklínu by nemala byť ovplyvnená u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika vareniklínu sa nemenila u pacientov s ľahkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min a ≤ 80 ml/min). U pacientov so stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) sa expozícia vareniklínu zvýšila 1,5-násobne v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 80 ml/min). U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa expozícia vareniklínu zvýšila 2,1-násobne. U pacientov s ochorením funkcie obličiek v terminálnom štádiu (end-stage-renal disease, ESRD) sa vareniklín účinne odstránil hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Farmakokinetika vareniklínu u starších pacientov s normálnou funkciou obličiek (vo veku 65 až 75 rokov) je podobná ako u mladších dospelých jedincov (pozri časť 4.2). Údaje týkajúce sa starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek pozri v časti 4.2.

Pediatrická populácia

V pediatickej populácii vo veku 12 až 17 rokov (vrátane) bola sledovaná farmakokinetika vareniklínu pri jednotlivom podaní a viacnásobných dávkach a bola približne proporcionálna dávke v rozsahu študovaných dávok 0,5 mg až 2 mg denne. Rovnovážne systémové expozície u dospievajúcich s hmotnosťou > 55 kg, vyšetrené prostredníctvom AUC (0-24), boli porovnateľné s tými, ktoré boli zistené pre populáciu dospelých pri rovnakej dávke. Ak bola podávaná dávka 0,5 mg dvakrát denne, rovnovážna denná expozícia vareniklínu bola, v priemere vyššia (o približne 40 %) u dospievajúcich

s hmotnosťou ≤ 55 kg v porovnaní s tou, ktorá bola zistená u dospelých populácie. CHAMPIX sa neodporúča u pediatrických pacientov, pretože jeho účinnosť nebola v tejto populácii preukázaná (pozri časti 4.2 a 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, fertility a embryu-fetálneho vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkaních samcov, ktorým sa 2 roky podával vareniklín, sa v závislosti od dávky pozoroval zvýšený výskyt hibernómu (tumor vychádzajúci z hnedého tukového tkaniva). U potomkov gravidných potkaních samíc liečených vareniklínom sa zaznamenal pokles fertility a zvýšenie poplašnej reakcie na zvukový podnet (pozri časť 4.6). Tieto účinky sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické údaje naznačujú, že vareniklín má posilňujúce vlastnosti, i keď slabšie ako nikotín. V klinických štúdiách u ľudí vareniklín preukázal nízky potenciál závislosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tabliet

mikrokryštalická celulóza
hydrogénfosforečnan vápenatý bezvodý
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát

Filmový obal

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľašky: 2 roky
Blistre: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre: uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.
HDPE fľaška: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia na udržiavaciu liečbu

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 28 x 0,5 mg filmom obalených tabliet v teplom zatavenej papierovej skladačke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 56 x 0,5 mg filmom obalených tabliet v teplom zatavenej papierovej skladačke.

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou a vnútorným tesnením z hliníkovej fólie/polyetylénu, obsahujúca 56 x 0,5 mg filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2006
Dátum posledného predĺženia: 29. júna 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta s rozmermi 5 mm x 10 mm

Svetlomodré bikonvexné tablety v tvare kapsuly, s vyrazeným nápisom “Pfizer“ na jednej strane a “CHX 1.0“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CHAMPIX je indikovaný na odvykanie od fajčenia u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 mg vareniklínu dvakrát denne po predchádzajúcej jednotýždňovej titrácii, ako je uvedená nižšie:

1. – 3. deň:	0,5 mg raz denne
4. – 7. deň:	0,5 mg dvakrát denne
8. deň – ukončenie liečby:	1 mg dvakrát denne

Pacient si má určiť dátum, odkedy prestane fajčiť. Dávkovanie CHAMPIXU má zvyčajne začať 1 - 2 týždne pred týmto dátumom (pozri časť 5.1). Pacienti musia byť CHAMPIXOM liečení 12 týždňov.

U pacientov, ktorí úspešne prestali fajčiť po uplynutí 12 týždňov, sa môže zväziť doplňujúca liečba CHAMPIXOM počas 12 týždňov v dávke 1 mg dvakrát denne na udržanie abstinencie (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorí nie sú schopní alebo ochotní prestať fajčiť naraz, sa má zväziť postupné zanechanie fajčenia s CHAMPIXOM. Pacienti majú počas prvých 12 týždňov liečby obmedziť fajčenie a na konci tohto obdobia liečby prestať fajčiť úplne. Následne majú pokračovať v užívaní CHAMPIXU počas ďalších 12 týždňov s celkovou dĺžkou trvania liečby 24 týždňov (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí sú motivovaní, aby prestali fajčiť, a ktorým sa nepodarilo prestať fajčiť počas predchádzajúcej liečby CHAMPIXOM alebo ktorí sa po liečbe vrátili k fajčeniu, môžu uspieť pri ďalšom pokuse skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí nevedia tolerovať nežiaduce reakcie CHAMPIXU, môžu mať dočasne alebo trvale zníženú dávku na 0,5 mg dvakrát denne.

Pri liečbe na odvykanie od fajčenia je riziko návratu k fajčeniu zvýšené v období bezprostredne po ukončení liečby. U pacientov so zvýšeným rizikom návratu k fajčeniu sa môže zväziť postupné znižovanie dávky (pozri časť 4.4).

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Keďže starší pacienti môžu mať s vyššou pravdepodobnosťou zníženú funkciu obličiek, má predpisujúci lekár u staršieho pacienta zväziť stav obličiek.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min a ≤ 80 ml/min) až stredným stupňom (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) poškodenia funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pacientom so stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek, u ktorých sa vyskytnú netolerovateľné nežiaduce reakcie, sa môže dávkovanie znížiť na 1 mg raz denne.

Odporúčaná dávka CHAMPIXU u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) je 1 mg raz denne. Liečba sa má začať dávkou 0,5 mg raz denne počas prvých 3 dní, potom zvýšiť na 1 mg raz denne. Keďže s podávaním CHAMPIXU pacientom s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu nie sú dostatočné klinické skúsenosti, liečba sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

CHAMPIX sa neodporúča používať u pediatrických pacientov, pretože jeho účinnosť nebola v tejto populácii preukázaná (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

CHAMPIX je určený na perorálne použitie a tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. CHAMPIX sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinok ukončenia fajčenia

Fyziologické zmeny vyplývajúce z ukončenia fajčenia, s liečbou alebo bez liečby CHAMPIXOM, môžu zmeniť farmakokinetiku alebo farmakodynamiku niektorých liekov, u ktorých môže byť potrebná úprava ich dávky (týka sa to napríklad teofylínu, warfarínu a inzulínu). Keďže fajčenie indukuje CYP1A2, zanechanie fajčenia môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín CYP1A2 substrátov.

Neuropsychiatrické symptómy

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov, ktorí sa pokúšali skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU, hlásené zmeny v správaní alebo myslení, úzkosť, psychóza, kolísanie nálady, agresívne správanie, depresia, samovražedné myšlienky a správanie a pokusy o samovraždu.

Uskutočnila sa veľká randomizovaná, dvojito zaslepená aktívna a placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej sa porovnávalo riziko závažných neuropsychiatrických udalostí u pacientov, ktorí mali vo

svojej anamnéze psychiatrickú poruchu, a u pacientov, ktorí nemali vo svojej anamnéze psychiatrickú poruchu, a obe tieto skupiny boli liečené, aby prestali s fajčením, s vareniklínom, bupropiónom, náhradnou nikotínovou liečbou (NRT) vo forme náplasti alebo placebo. Primárnym bezpečnostným cieľom bol kompozit nežiaducich neuropsychiatrických udalostí, ktoré boli nahlásené po uvedení lieku na trh.

Užívanie vareniklínu u pacientov s psychiatrickou poruchou v anamnéze alebo bez nej sa nespájalo so zvýšeným rizikom závažných nežiaducich neuropsychiatrických udalostí v kompozitnom primárnom ciele pri porovnaní s placebo (pozri časť 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Bezpečnostná štúdia u jedincov s psychiatrickými poruchami v anamnéze a bez nich**).

Depresívna nálada, zriedkavo spojená s myšlienkami na samovraždu a samovražednými pokusmi, môže byť príznakom vynechania nikotínu.

Lekári si musia byť vedomí novej možnosti závažnej neuropsychiatrickej symptomatológie u pacientov, ktorí sa pokúšajú skončiť s fajčením, či už pomocou terapie, alebo bez nej. Ak sa v priebehu liečby vareniklínom objavia závažné neuropsychiatrické symptómy, pacienti musia okamžite prestať vareniklín užívať a musia bezodkladne kontaktovať zdravotníckeho pracovníka so žiadosťou o prehodnotenie liečby.

Psychiatrické poruchy v anamnéze

Ukončenie fajčenia, či už pomocou farmakoterapie, alebo bez nej, sa spája so zhoršením základného psychiatrického ochorenia (napr. depresie).

Štúdie ukončenia fajčenia pri liečbe CHAMPIXOM poskytli údaje o pacientoch s psychiatrickými poruchami v anamnéze (pozri časť 5.1).

V klinickom skúšaní ukončenia fajčenia boli nahlásené neuropsychiatrické nežiaduce udalosti častejšie u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze ako u pacientov, ktorí ich v anamnéze nemali, bez ohľadu na liečbu (pozri časť 5.1).

Pacienti s psychiatrickým ochorením v anamnéze si preto vyžadujú zvýšenú opatrnosť a náležité poradenstvo.

Epileptické záchvaty

V klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh sa zaznamenali záchvaty u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy záchvatov, liečených CHAMPIXOM. CHAMPIX sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, ktoré môžu znížiť prah citlivosti pre záchvaty.

Vysadenie liečby

Na konci liečby bolo vysadenie CHAMPIXU spojené so zvýšením podráždenosti, naliehavosťou fajčiť, depresiou a/alebo nespavosťou až u 3 % pacientov. Predpisujúci lekár musí podľa toho informovať pacienta a prediskutovať alebo zvážiť potrebu znížovania dávky.

Kardiovaskulárne príhody

Pacienti užívajúci CHAMPIX majú byť poučení o tom, aby oznámili svojmu lekárovi nové alebo zhoršené kardiovaskulárne príznaky a vyhľadali okamžitú lekársku starostlivosť, ak budú pociťovať znaky a príznaky infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených vareniklínom boli po uvedení lieku na trh hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému. Klinické príznaky zahŕňali opuch tváre, úst (jazyka, pier a d'asiem), krku (hrdla a hrtana) a končatín. Vyskytli sa zriedkavé hlásenia život ohrozujúceho angioedému vyžadujúce okamžitú lekársku pomoc z dôvodu respiračného zlyhania. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto symptómy, musia ukončiť liečbu vareniklínom a okamžite kontaktovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Kožné reakcie

U pacientov užívajúcich vareniklín boli po uvedení lieku na trh hlásené tiež zriedkavé, ale ťažké kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému. Keďže tieto kožné reakcie môžu byť život ohrozujúce, pacienti musia ukončiť liečbu pri prvom príznaku vyrážky alebo kožnej reakcie a okamžite kontaktovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Informácie o pomocnej látke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe vlastností vareniklínu a doterajších klinických skúseností nemá CHAMPIX žiadne klinicky významné interakcie. Neodporúča sa žiadna úprava dávky CHAMPIXU ani súčasne podávaných liekov uvedených nižšie.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že je nepravdepodobné, že by vareniklín menil farmakokinetiku látok, ktoré sú primárne metabolizované enzýmami cytochrómu P450.

Navyše, keďže metabolizmus vareniklínu predstavuje menej ako 10 % jeho klírensu, je nepravdepodobné, že by farmakokinetiku vareniklínu menili liečivá, o ktorých je známe, že ovplyvňujú systém cytochrómu P450 (pozri časť 5.2), a preto sa úprava dávky CHAMPIXU nevyžaduje.

Štúdie *in vitro* dokazujú, že vareniklín v terapeutických koncentráciách neinhibuje transportné proteíny v obličkách u človeka. Preto je nepravdepodobné, že by vareniklín ovplyvňoval liečivá, ktoré sa vylučujú sekréciou obličkami (napr. metformín – pozri nižšie).

Metformín

Vareniklín neovplyvňoval farmakokinetiku metformínu. Metformín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku vareniklínu.

Cimetidín

Súčasné podávanie cimetidínu s vareniklínom zvýšilo systémovú expozíciu vareniklínu o 29 % v dôsledku zníženého obličkového klírensu vareniklínu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo u pacientov s ľahkým až stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek sa pri súčasnom podávaní s cimetidínom úprava dávky neodporúča. U pacientov s ťažkým stupňom poškodenia funkcie obličiek sa má vyhnúť súčasnému podávaniu cimetidínu a vareniklínu.

Digoxín

Vareniklín nemenil farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

Warfarín

Vareniklín nemenil farmakokinetiku warfarínu. Vareniklín neovplyvňoval protrombínový čas (INR). Samotné ukončenie fajčenia môže viesť k zmenám vo farmakokinetike warfarínu (pozri časť 4.4).

Alkohol

Klinické údaje o akýchkoľvek možných interakciách medzi alkoholom a vareniklínom sú obmedzené. U pacientov liečených vareniklínom boli po uvedení lieku na trh hlásené zvýšené intoxikačné účinky alkoholu. Príčinná súvislosť medzi týmito udalosťami a používaním vareniklínu nebola stanovená.

Použitie s inou liečbou na odvykanie od fajčenia

Bupropión

Vareniklín nemenil farmakokinetiku bupropiónu v rovnovážnom stave.

Náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy)

Pri súčasnom podávaní vareniklínu a transdermálnej NRT fajčiarom počas 12 dní došlo k štatisticky významnému poklesu priemerného systolického tlaku krvi (v priemere o 2,6 mmHg), meraného posledný deň štúdie. V tejto štúdií bol výskyt nauzey, bolesti hlavy, vracania, závratov, dyspepsie a únavy vyšší pri kombinovanej liečbe než pri samotnej NRT.

Bezpečnosť a účinnosť CHAMPIXU v kombinácii s inou liečbou na odvykanie od fajčenia sa neskúmala.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Priemerné množstvo údajov u gravidných žien nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu vareniklínu (pozri časť 5.1).

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu vareniklínu počas gravidity (pozri časť 5.1).

Dojčenie

Nie je známe, či sa vareniklín vylučuje do materského mlieka u človeka. Štúdie na zvieratách naznačujú, že vareniklín sa vylučuje do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo či pokračovať/prerušiť liečbu CHAMPIXOM, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby CHAMPIXOM pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch vareniklínu na fertilitu.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií fertility u samcov a samíc potkanov neodhalili žiadne riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CHAMPIX môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. CHAMPIX môže spôsobiť závrat, ospalosť a prechodnú stratu vedomia, a preto môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá, neobsluhovali zložité stroje ani sa nezúčastňovali na potenciálne nebezpečných činnostiach, pokiaľ si nie sú istí, že tento liek neovplyvňuje ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odvýkanie od fajčenia, s liečbou alebo bez liečby, je spojené s rôznymi príznakmi. U pacientov, ktorí sa pokúšali prestať fajčiť, bola napríklad hlásená dysforická alebo depresívna nálada; nespavosť, iritabilita, frustrácia alebo hnev; úzkosť; problémy s koncentráciou; nepokoj; spomalená srdcová frekvencia; zvýšená chuť do jedla alebo prírastok na hmotnosti. Dizajn ani analýza štúdií so CHAMPIXOM sa nezameriavali na rozlíšenie nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou so skúšaným liekom od tých, ktoré pravdepodobne súviseli s vysadením nikotínu. Nežiaduce účinky lieku sú založené na hodnotení údajov zo štúdií fázy 2 – 3 pred uvedením lieku na trh a aktualizované na základe súboru údajov z 18 placebo kontrolovaných štúdií pred uvedením lieku na trh a po ňom, zahŕňajúcich približne 5 000 pacientov liečených vareniklínom.

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom u pacientov, ktorí boli po období úvodnej titrácie liečeni odporúčanou dávkou 1 mg dvakrát denne, bola nevoľnosť (28,6 %). Vo väčšine prípadov nauzea, ktorá sa vyskytla na začiatku obdobia liečby, bola ľahkej až strednej závažnosti a málokedy viedla k prerušeniu liečby.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke nižšie sú všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli častejšie ako u placebo, zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	nazofaryngitída
Časté	bronchitída, sinusitída
Menej časté	plesňové infekcie, vírusové infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	znížený počet krvných doštičiek
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	zvýšená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
Menej časté	hyperglykémia
Zriedkavé	diabetes mellitus, polydipsia
Psychické poruchy	
Veľmi časté	abnormálne sny, nespavosť
Menej časté	samovražedné myšlienky, agresivita, panická reakcia, poruchy myslenia, nepokoj, zmeny nálady, depresia*, úzkosť*, halucinácie*, zvýšené libido, znížené libido
Zriedkavé	psychóza, somnambulizmus, poruchy správania, dysfória, bradyfrénia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	ospalosť, závrat, poruchy chuti
Menej časté	epileptické záchvaty, tremor, letargia, hypoestézia
Zriedkavé	mozgovocievna príhoda, hypertónia, dyzartria, poruchy koordinácie, hypogeúzia, poruchy cirkadiálneho spánkového rytmu
Neznáme	Prechodná strata vedomia
Poruchy oka	
Menej časté	konjunktivitída, bolesť očí

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Zriedkavé	skotóm, zmeny sfarbenia skléry, mydriáza, fotofóbia, myopia, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, tachykardia, palpitácie, zvýšená srdcová frekvencia
Zriedkavé	fibrilácia predsieni, depresie ST segmentu na elektrokardiograme, znížená amplitúda T vlny na elektrokardiograme
Poruchy ciev	
Menej časté	zvýšený tlak krvi, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	dýchavica, kašeľ
Menej časté	zápal horných dýchacích ciest, kongescia v dýchacích cestách, dysfónia, alergická rinitída, dráždenie v hrdle, kongescia v prinosových dutinách, syndróm kašľa asociovaný s ochorením horných dýchacích ciest, rinorea
Zriedkavé	bolesť hrtana, chrápanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Časté	gastroezofageálny reflux, vracanie, zápcha, hnačka, nafúknutie brucha, bolesť brucha, bolesť zubov,, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach
Menej časté	hematochézia, gastritída, zmeny vyprázdňovania čriev, grganie, aftózna stomatitída, bolesti d'asiem
Zriedkavé	hemateméza, abnormálna stolica, povlak na jazyku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka, svrbenie
Menej časté	erytém, akné, hyperhidróza, nočné potenie
Zriedkavé	ťažké kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multifornného erytému, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	artralgia, myalgia, bolesť chrbta
Menej časté	svalové spazmy, muskuloskeletálna bolesť na hrudníku
Zriedkavé	stuhnutosť kĺbov, kostochondritída
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	polakizúria, noktúria
Zriedkavé	glykozúria, polyúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	menorágia, výtok z pošvy, sexuálna dysfunkcia
Zriedkavé	výtok z pošvy, sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	bolesť na hrudníku, únava
Menej časté	dyskomfort na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, horúčka, asténia, nevoľnosť
Zriedkavé	pocit chladu, cysta
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	abnormálne pečňové testy
Zriedkavé	abnormálne nálezy v sperme, zvýšený C-reaktívny proteín, pokles vápnika v krvi

*Frekvencie sú odhadnuté z pozorovacej kohortovej štúdie po uvedení lieku na trh.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách pred uvedením lieku na trh neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V prípade predávkovania sa má podľa potreby začať štandardná podporná liečba.

Bolo dokázané, že vareniklín je dialyzovateľný u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (pozri časť 5.2), avšak nie sú skúsenosti s dialýzou pri predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky nervového systému; Lieky používané na liečbu závislosti; Lieky používané na liečbu závislosti na nikotíne, kód ATC: N07BA03

Mechanizmus účinku

Vareniklín sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na $\alpha 4\beta 2$ neurónové nikotínové acetylcholinové receptory, kde pôsobí ako parciálny agonista – látka, ktorá sa v prítomnosti nikotínu prejavuje aj ako agonista, s nižšou vlastnou účinnosťou než nikotín, aj ako antagonist.

Elektrofyziológické štúdie *in vitro* a neurochemické štúdie *in vivo* preukázali, že vareniklín sa viaže na $\alpha 4\beta 2$ neurónové nikotínové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu sprostredkovanú receptormi, avšak na signifikantne nižšej úrovni než nikotín. Nikotín u človeka súťaží o tie isté väzbové miesta na $\alpha 4\beta 2$ nAChR receptore, pre ktoré má vareniklín vyššiu afinitu. Preto vareniklín môže účinne blokovat' schopnosť nikotínu plne aktivovať receptory $\alpha 4\beta 2$ a mezolimbický dopamínový systém, neurónový mechanizmus, ktorý pri fajčení zodpovedá za posilňovanie návyku a pocit blaha. Vareniklín je vysoko selektívny a viaže sa silnejšie na receptory podtypu $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) než na iné bežné nikotínové receptory ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3$ 400 nM) alebo na nenikotínové receptory a nosiče ($K_i > 1$ μ M, okrem 5 HT3 receptorov: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynamické účinky

Účinnosť CHAMPIXU pri odvykaní od fajčenia je dôsledkom účinku vareniklínu ako parciálneho agonistu na nikotínový receptor $\alpha 4\beta 2$, kde po naviazaní naň vyvoláva efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinenčných príznakov (účinnosť agonistu), čo súčasne vedie k zmierneniu posilňovania návyku a pocitu blaha pri fajčení tým, že bráni nikotínu naviazať sa na receptory $\alpha 4\beta 2$ (účinnosť antagonistu).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba na odvykanie od fajčenia má väčšiu šancu uspieť u pacientov, ktorí sú motivovaní, aby prestali fajčiť, a ktorým sa poskytuje ďalšie poradenstvo a podpora.

Účinnosť CHAMPIXU pri odvykaní od fajčenia sa preukázala v 3 klinických štúdiách, do ktorej boli zaradení chronickí fajčiari cigariet (≥ 10 cigariet za deň). Dvetisíc šesťsto devätnásť (2 619) pacientov dostávalo CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (titrovaný počas prvého týždňa), 669 pacientov bupropión 150 mg dvakrát denne (takisto titrovaný) a 684 pacientov dostávalo placebo.

Porovnávacie klinické štúdie

Dve identické dvojito-zaslepené klinické štúdie prospektívne porovnávali účinnosť CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne), bupropiónu s predĺženým uvoľňovaním (150 mg dvakrát denne) a placebo pri

odvykaní od fajčenia. V týchto štúdiách trvajúcich 52 týždňov pacienti dostávali liečbu počas 12 týždňov, po ktorých nasledovala 40-týždňová fáza bez liečby.

Primárnym cieľom v týchto dvoch štúdiách bol počet pacientov, ktorí vytrvali 4 týždne bez fajčenia (4-week continuous quit rate, 4W-CQR) v 9. – 12. týždni, čo potvrdilo vyšetrenie oxidu uhoľnatého (CO) vo vydychovanom vzduchu. Vzhľadom na primárny cieľ vykázal CHAMPIX štatisticky lepšie výsledky ako bupropión a placebo.

Po 40 týždňoch bez liečby bol kľúčovým sekundárnym cieľom pre obe štúdie podiel trvalo abstinujúcich (Continuous Abstinence Rate, CA) v 52. týždni. CA bol definovaný ako podiel jedincov, zo všetkých liečených, ktorí nefajčili (dokonca ani jedno potiahnutie z cigarety) od 9. do 52. týždňa a u ktorých neprekročil CO vo vydychovanom vzduchu > 10 ppm. Údaje o 4W-CQR (v 9. až 12. týždni) a podiele CA (v 9. až 52. týždni) z 1. a 2. štúdie sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	1. štúdia (n = 1 022)		2. štúdia (n = 1 023)	
	4W CQR	CA týž.9-52	4W CQR	CA týž.9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
bupropión	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Pomer pravdepodobností CHAMPIX vs placebo	3,91 P < 0,0001	3,13 P < 0,0001	3,85 P < 0,0001	2,66 P < 0,0001
Pomer pravdepodobností CHAMPIX vs bupropión	1,96 P < 0,0001	1,45 P = 0,0640	1,89 P < 0,0001	1,72 P = 0,0062

Túžba po cigarete, abstinénčné príznaky a fajčiarske návyky udávané pacientmi

V oboch štúdiách, 1. a 2., sa počas aktívnej liečby signifikantne znížila túžba po cigarete aj abstinénčné príznaky u pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu CHAMPIXOM v porovnaní s placebom. CHAMPIX v porovnaní s placebom tiež signifikantne znížil fajčiarsky návyk, ktorý môže zachovávať fajčiarske správanie u pacientov, ktorí počas liečby fajčia. Účinok vareniklínu na túžbu po cigarete, abstinénčné príznaky a fajčiarsky návyk sa nehodnotili počas dlhodobej následnej fázy sledovania bez liečby.

Štúdia udržania abstinencie

Tretia štúdia hodnotila prínos doplnkovej 12-týždňovej liečby CHAMPIXOM na udržanie abstinencie. Pacienti v tejto otvorenej štúdii (n = 1 927) dostávali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne počas 12 týždňov. Pacienti, ktorí prestali fajčiť do 12. týždňa, boli potom randomizovaní buď na podávanie CHAMPIXu (1 mg dvakrát denne) alebo placebo počas ďalších 12 týždňov, pričom štúdia trvala celkovo 52 týždňov.

Primárnym cieľom štúdie bol podiel trvalo abstinujúcich potvrdený dychovou skúškou na prítomnosť CO od 13. do 24. týždňa v dvojito-zaslepenej fáze liečby. Kľúčovým sekundárnym cieľom bol podiel trvalo abstinujúcich (CA) od 13. do 52. týždňa.

Táto štúdia preukázala prínos doplnkovej 12-týždňovej liečby CHAMPIXOM 1 mg dvakrát denne na udržanie nikotínovej abstinencie v porovnaní s placebom, prevaha nad placebom sa u CA udržala aj v 52. týždni. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti s použitím CHAMPIXU u černochovo nebola stanovená klinická účinnosť u tejto populácie.

Flexibilné zanechanie fajčenia medzi 1. až 5. týždňom liečby

Účinnosť a bezpečnosť vareniklínu sa hodnotila u fajčiarov, ktorí boli schopní prestať fajčiť medzi 1. až 5. týždňom liečby. V tejto 24-týždňovej štúdií sa pacienti liečili počas 12 týždňov, potom nasledovalo 12 týždňov trvajúce obdobie bez liečby. 4-týždňový CQR (v 9. až 12. týždni) bol pre vareniklín 53,9 % a pre placebo 19,4 % (rozdiel = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %) a CA v 9. - 24. týždni bol 35,2 % (vareniklín) oproti 12,7 % (placebo) (rozdiel = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Pacientom, ktorí nie sú ochotní alebo schopní určiť si deň, kedy prestanú fajčiť v priebehu 1 - 2 týždňov, by sa mohla ponúknuť možnosť, aby začali liečbu a potom si zvolili vlastný dátum, kedy v priebehu 5 týždňov prestanú fajčiť.

Štúdia u jedincov opätovne liečených CHAMPIXOM

CHAMPIX sa hodnotil v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u 494 pacientov, ktorí sa predtým pokúšali skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU a buď sa im to nepodarilo, alebo sa k fajčeniu po liečbe vrátili. Jedinci, u ktorých sa vyskytla nežiaduca udalosť, ktorá počas predchádzajúcej liečby vyvolala znepokojenie, boli zo štúdie vylúčení. Jedinci boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie 1 mg CHAMPIXU dvakrát denne (N = 249) alebo placebo (N = 245) počas 12 týždňov liečby s následným až 40-týždňovým sledovaním po liečbe. Pacienti zaradení do tejto štúdie užívali v minulosti CHAMPIX pri pokuse skončiť s fajčením (s celkovou dĺžkou trvania liečby minimálne dva týždne) aspoň tri mesiace pred vstupom do štúdie a fajčili aspoň štyri týždne.

Pacienti liečení CHAMPIXOM mali vyššiu mieru abstinencie potvrdenú vyšetrením oxidu uhoľnatého (CO) v 9. – 12. týždni a v 9. – 52. týždni v porovnaní s jedincami, ktorí boli liečení placebo. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Postupné zanechanie fajčenia

CHAMPIX sa hodnotil v 52-týždňovej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií s 1 510 jedincami, ktorí neboli schopní alebo ochotní zanechať fajčenie v priebehu štyroch týždňov, ale boli ochotní postupne obmedzovať fajčenie počas 12-týždňového obdobia predtým, ako prestali fajčiť úplne. Randomizovaní jedinci užívali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (n = 760) alebo placebo (n = 750) počas 24 týždňov a po ukončení liečby boli až do 52. týždňa sledovaní. Pacienti boli poučení, aby na konci prvých štyroch týždňov liečby znížili počet vyfajčených cigariet aspoň o 50 percent nasledovaný ďalším znížením o 50 percent v období od štvrtého po ôsmy týždeň liečby s cieľom dosiahnuť úplnú abstinenciu po 12 týždňoch. Po úvodnej 12-týždňovej fáze znižovania pacienti pokračovali v liečbe ďalších 12 týždňov. Pacienti liečení CHAMPIXOM mali významne vyšší podiel trvalo abstinujúcich v porovnaní s placebo. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Bezpečnostný profil CHAMPIXU v tejto štúdií bol v súlade so štúdiami pred uvedením lieku na trh.

Osoby s kardiovaskulárnym ochorením

CHAMPIX sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s jedincami so stabilným kardiovaskulárnym ochorením (iným ako hypertenzia alebo v kombinácii s hypertenziou), ktoré bolo diagnostikované dlhšie ako 2 mesiace. Randomizovaní jedinci užívali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (n = 353) alebo placebo (n = 350) počas 12 týždňov a po ukončení liečby boli 40 týždňov sledovaní. 4-týždňový CQR pre vareniklín bol 47,3 % a 14,3 % pre placebo a CA v 9. - 52. týždni bol 19,8 % (v skupine liečenej vareniklínom) oproti 7,4 % (v skupine s placebom).

Úmrtia a závažné kardiovaskulárne príhody posudzovala zaslepená komisia. Nasledujúce posúdené príhody sa vyskytli s frekvenciou ≥ 1 % v každom liečebnom ramene počas liečby (alebo v období 30 dní po ukončení liečby): nefatálny infarkt myokardu (1,1 % u CHAMPIXU oproti 0,3 % u placeba) a hospitalizácia pre anginu pectoris (0,6 % oproti 1,1 %). Počas obdobia sledovania bez liečby v dĺžke do 52 týždňov posúdené príhody zahŕňali potrebu koronárnej revaskularizácie (2,0 % oproti 0,6 %), hospitalizáciu pre anginu pectoris (1,7 % oproti 1,1 %) a novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev (peripheral vascular disease, PVD) alebo prijatie do nemocnice na výkon súvisiaci s PVD (1,4 % oproti 0,6 %). Niektorí pacienti, ktorí vyžadovali koronárnu revaskularizáciu, absolvovali zákrok v rámci starostlivosti pri nefatálnom IM a hospitalizácie pre anginu pectoris. Počas štúdie trvajúcej 52 týždňov sa kardiovaskulárne úmrtie vyskytlo u 0,3 % pacientov v ramene s CHAMPIXOM a u 0,6 % pacientov v ramene s placebom.

Meta-analýza 15 klinických štúdií s liečbou trvajúcou ≥ 12 týždňov, ktoré zahŕňali 7002 pacientov (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), bola vykonaná s cieľom systematicky posúdiť kardiovaskulárnu bezpečnosť CHAMPIXU. Štúdia u pacientov so stabilným kardiovaskulárnym ochorením opísaným vyššie bola zahrnutá do meta-analýzy.

Kľúčová analýza kardiovaskulárnej bezpečnosti obsahovala výskyt a načasovanie kompozitného cieľa Závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), definovaného ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda. Tieto príhody zahrnuté do cieľa boli posudzované zaslepenou, nezávislou komisiou. Celkovo sa počas liečby objavilo iba malé množstvo závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod v štúdiách zahrnutých v meta-analýze (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Navyše sa objavilo malé množstvo závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod do 30 dní po liečbe (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozícia CHAMPIXU mala za následok mieru rizika závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod rovnajúcu sa 2,83 (95 % interval spoľahlivosti od 0,76 do 10,55 p = 0,12) pre pacientov počas liečby a 1,95 (95 % interval spoľahlivosti od 0,79 do 4,82, p = 0,15) pre pacientov do 30 dní po liečbe. Toto sú ekvivalenty k odhadovanému zvýšeniu o 6,5 závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod a 6,3 závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod na 1000 patientskych rokov, podľa expozície v uvedenom poradí. Miera rizika závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod bola vyššia u pacientov s dodatočným kardiovaskulárnym rizikom navyše k fajčeniu v porovnaní s pacientami bez kardiovaskulárných rizikových faktorov iných ako fajčenie. V metaanalýze boli prítomné podobné miery mortality z akejkoľvek príčiny (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulárnej mortality (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) v ramene so CHAMPIXOM v porovnaní s placebovým ramenom.

Štúdia hodnotiaca kardiovaskulárnu bezpečnosť u jedincov s a bez psychiatrickej poruchy v anamnéze

Kardiovaskulárna (KV) bezpečnosť CHAMPIXu sa vyhodnotila v štúdií u jedincov s anamnézou psychiatrickej poruchy a bez nej (pôvodná štúdia; pozri časť 5.1 - *Neuropsychiatrická bezpečnosť*) a

v jej predĺžení bez liečby, v štúdiu hodnotiacej kardiovaskulárnu bezpečnosť, do ktorej bolo zaradených 4 595 zo 6 293 jedincov, ktoré dokončili pôvodnú štúdiu (N = 8 058), boli títo jedinci sledovaní až do 52. týždňa. Zo všetkých jedincov liečených v pôvodnej štúdiu malo 1 749 (21,7 %) stredné KV riziko a 644 (8,0 %) malo vysoké KV riziko definované podľa Framinghamovho skóre.

Primárnym koncovým KV ukazovateľom bol čas do závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej príhody (major adverse cardiovascular events - MACE) definovanej ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda počas liečby. Úmrtia a kardiovaskulárne príhody boli posudzované zaslepenou, nezávislou komisiou.

V nasledujúcej tabuľke je uvedená incidencia závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE) a pomer rizika vs placebo pre všetky liečebné skupiny počas liečby a kumulované, t.j. počas liečby plus 30 dní a až do konca štúdie.

	CHAMPIX N = 2 016	Bupropión N = 2 006	NRT N = 2 022	Placebo N = 2 014
Počas liečby				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Počas liečby plus 30 dní				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Do konca štúdie				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Používanie CHAMPIXu, bupropiónu a náhradnej nikotínovej liečby (nicotine replacement therapy - NRT) nebolo spojené so zvýšeným rizikom KV nežiaducich príhod u fajčiarov liečených až 12 týždňov a sledovaných až 1 rok v porovnaní s placebom, aj keď vzhľadom na relatívne nízky počet celkových príhod sa spojitost' nedá úplne vylúčiť.

Pacienti s miernou až stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)
Účinnosť a bezpečnosť CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne) pri odvykaní od fajčenia u pacientov s miernou až stredne závažnou CHOCHP sa preukázala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu. V tejto štúdiu trvajúcej 52 týždňov pacienti dostávali liečbu 12 týždňov, potom nasledovala 40-týždňová fáza sledovania bez liečby. Primárnym cieľom štúdie bol počet pacientov, ktorí vytrvali 4 týždne bez fajčenia (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) potvrdený vyšetrením oxidu uhoľnatého (CO) v 9. až 12. týždni štúdie a kľúčovým sekundárnym cieľom bol podiel trvalo abstínujúcich (Continuous Abstinence, CA) v 9. až 52. týždni. Bezpečnostný profil vareniklínu bol porovnateľný s tým, čo bolo hlásené v iných štúdiách u bežnej populácie, vrátane pľúcnej bezpečnosti. Výsledky 4-týždňovej CQR (v 9. až 12. týždni) a podielu CA (v 9. až 52. týždni) sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

Štúdia u jedincov s veľkou depresívnou poruchou v anamnéze

Účinnosť vareniklínu bola potvrdená v randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 525 pacientmi, ktorí trpeli veľkou depresívnou poruchou počas posledných dvoch rokov alebo boli aktuálne stabilne liečení. Miery odvykania v tejto populácii boli podobné tým, ktoré boli hlásené v celkovej populácii. V skupine liečenej vareniklínom medzi týždňami 9-12 bola trvalá miera abstinencie 35,9 % oproti 15,6 % v skupine liečenej placebom (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a medzi týždňami 9 - 52 bola 20,3 % oproti 10,4 % v tomto poradí (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Najčastejšie nežiaduce príhody (≥ 10 %) u jedincov užívajúcich vareniklín boli nauzea (27,0 % oproti 10,4 % pri placebe), bolesť hlavy (16,8 % oproti 11,2 %), abnormálne sny (11,3 % oproti 8,2 %), nespavosť (10,9 % oproti 4,8 %) a iritabilita (10,9 % oproti 8,2%). Počas štúdie sa nezaznamenali žiadne rozdiely medzi skupinami liečenými vareniklínom a placebom merané psychiatrickou škálou ani celkové zhoršenie depresie alebo iných psychiatrických príznakov u týchto liečených skupín.

Štúdia u jedincov so stabilnou schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou

Bezpečnosť a tolerabilita vareniklínu sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdií u 128 fajčiarov so stabilnou schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou s antipsychotickou liečbou, randomizovaných v pomere 2:1 na vareniklín (1 mg dvakrát denne) alebo placebo počas 12 týždňov s následným 12-týždňovým sledovaním bez liečby.

Najčastejšie nežiaduce príhody u osôb užívajúcich vareniklín boli nauzea (23,8 % oproti 14,0 % pri placebe), bolesť hlavy (10,7 % oproti 18,6 % pri placebe) a vracanie (10,7 % oproti 9,3 % pri placebe). Spomedzi hlásených neuropsychiatrických nežiaducich príhod bola insomniá jedinou príhodou hlásenou v ktorejkoľvek skupine u ≥ 5 % osôb s vyšším výskytom v skupine s vareniklínom oproti placebo (9,5 % oproti 4,7 %).

Celkovo sa nezaznamenalo zhoršenie schizofrénie merané psychiatrickou škálou ani u jednej liečenej skupiny a nezistili sa ani žiadne celkové zmeny extrapyramídových prejavov. V skupine s vareniklínom v porovnaní s placebom hlásil vyšší podiel osôb samovražedné myšlienky alebo správanie pred zaradením do štúdie (v celoživotnej anamnéze) a po skončení obdobia aktívnej liečby (na 33. až 85. deň po poslednej dávke liečby). Počas obdobia aktívnej liečby bola incidencia príhod súvisiacich so samovraždou podobná u osôb liečených vareniklínom a osôb liečených placebom (11 oproti 9,3 % v uvedenom poradí). Percento osôb s príhodami súvisiacimi so samovraždou vo fáze aktívnej liečby v porovnaní s postliečebnou fázou sa nezmenilo v skupine s vareniklínom; v placebovej skupine bolo v postliečebnej fáze toto percento nižšie. Hoci sa nezaznamenali dokonané samovraždy, zistil sa jeden pokus o samovraždu u osoby liečenej vareniklínom, ktorej celoživotná anamnéza zahŕňala niekoľko podobných pokusov. Obmedzené údaje dostupné z jednej štúdie s ukončením fajčenia nie sú dostatočné na to, aby umožnili urobiť definitívne závery o bezpečnosti u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou.

Neuropsychiatrická bezpečnostná štúdia u jedincov s psychiatrickými poruchami v anamnéze a bez nich

Vareniklín sa vyhodnocoval v randomizovanej, dvojito zaslepenej aktívnej a placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahŕňala osoby s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N=4074) a osoby bez psychiatrickej poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N=3984). Osoby vo veku 18 až 75 rokov, ktoré fajčili 10 alebo viac cigariet denne, sa náhodne rozdelili v pomere 1:1:1:1 do štyroch skupín, pričom prvá užívala vareniklín 1 mg dvakrát denne, druhá užívala bupropión SR 150 mg dvakrát denne, tretia používala náhradnú nikotínovú liečbu (NRT) vo forme náplasti 21 mg/deň s postupným znižovaním dávky a štvrtá skupina užívala placebo. Terapia trvala 12 týždňov a potom nasledovalo ďalších 12 týždňov sledovania po ukončení liečby.

Primárnym bezpečnostným cieľom bol kompozit nasledujúcich neuropsychiatrických (NPS) nežiaducich udalostí: závažné prípady úzkosti, depresie, pocitu nenormálnosti alebo nepriateľstva a/alebo stredne závažné alebo závažné prípady rozrušenia, agresie, preludov, halucinácií, vražedných myšlienok, mánie, paniky, paranoje, psychózy, samovražedných myšlienok, samovražedného správania alebo dokonanej samovraždy.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené pomery kompozitného primárneho cieľa pre NPS nežiaduce udalosti podľa terapeutickú skupiny a rozdiely v rizikách (RDs) (95% CI) v porovnaní s placebom v **nepsychiatrickej kohorte**.

Okrem toho tabuľka uvádza podmnožinu kompozitného cieľa NPS nežiaducich udalostí (AE) so závažnou intenzitou:

	Nepsychiatrická kohorta N=3984			
	Vareniklín	Bupropión	NRT	Placebo
Počet liečených pacientov	990	989	1006	999
Kompozitný primárny NPS AE cieľ n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Kompozitný cieľ NPS AE so závažnou intenzitou n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežiaduca udalosť; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Pomery udalostí v kompozitnom ciele boli nízke vo všetkých terapeutických skupinách a pre každú z aktívnych terapií boli podobné alebo nižšie ako pre placebo. Užívanie vareniklínu, bupropiónu a NRT sa v nepsychiatrickej kohorte nespájalo so signifikantne zvýšeným rizikom NPS nežiaducich udalostí v kompozitnom primárnom ciele v porovnaní s placebom (95% CI boli nižšie ako nula alebo zahŕňali nulu).

Percento osôb so samovražednými myšlienkami alebo so samovražedným správaním, na základe Kolumbijskej stupnice závažnosti samovražedného úmyslu (C-SSRS), bolo podobné vo vareniklínovej aj placebo skupine tak počas liečby, ako aj v neterapeutickom sledovacom období, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Nepsychiatrická kohorta N=3984			
	Vareniklín N=990 n (%)	Bupropión N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Počas terapie				
Počet vyhodnocovaných osôb	988	983	996	995
Samovražedné správanie/myšlienky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Samovražedné správanie	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Počas sledovacieho obdobia				
Počet vyhodnocovaných osôb	807	816	800	805
Samovražedné správanie/myšlienky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Samovražedné správanie	0	1 (0,1)	0	0
Samovražedné myšlienky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Počas terapie došlo v nepsyhiatrickej kohorte k jednej dokonanej samovražde a to u osoby liečenej placebom.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené pomery kompozitných cieľových NPS nežiaducich udalostí podľa terapeutických skupín a RDs (95% CI) v porovnaní s placebom v **psychiatrickej kohorte**. Uvedené sú aj jednotlivé zložky cieľa.

Okrem toho tabuľka uvádza podmnožinu kompozitného cieľa NPS nežiaducich udalostí (AE) so závažnou intenzitou:

	Psychiatrická kohorta N=4074			
	Vareniklín	Bupropión	NRT	Placebo
Počet liečených pacientov	1026	1017	1016	1015
Kompozitný NPS AE primárny cieľ, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) vs placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Zložky primárneho NPS AE cieľa n (%):				
Úzkosť ^a	5 (0,5)			
Depresia ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Pocit nenormálnosti ^a	0	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Nepriateľstvo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Rozrušenie ^b	25 (2,4)	0	0	0
Agresivita ^b	14 (1,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Preludy ^b	1 (0,1)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Halucinácie ^b	5 (0,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Vražedné myšlienky ^b	0	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mánia ^b	7 (0,7)	0	0	0
Panika ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoja ^b	1 (0,1)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Psychóza ^b	4 (0,4)	0	0	2 (0,2)
Samovražedné správanie ^b	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky ^b	5 (0,5)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Dokonaná samovražda ^b	0	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
		0	0	0
Kompozitný NPS AE cieľ so závažnou intenzitou n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE, nežiaduca udalosť; ^aStupeň = AE so závažnou intenzitou; ^bStupeň = AE so strednou a závažnou intenzitou; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

V psychiatrickej kohorte bolo nahlásených viac udalostí v každej terapeutickej skupine ako v nepsyhiatrickej kohorte a incidencia udalostí bola v kompozitnom cieľi vyššia pre každú z aktívnych terapií ako pre placebo. Avšak užívanie vareniklínu, bupropiónu a NRT sa v psychiatrickej kohorte nespájalo so signifikantne zvýšeným rizikom NPS nežiaducich udalostí v kompozitnom primárnom cieľi v porovnaní s placebom (95% CI zahŕňali nulu).

V psychiatrickej kohorte bolo percento osôb so samovražednými myšlienkami alebo so samovražedným správaním, na základe Kolumbijskej stupnice závažnosti samovražedného úmyslu (C-SSRS), podobné vo vareniklínovej aj placebo skupine tak počas liečby, ako aj v neterapeutickom sledovacom období, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Psychiatrická kohorta N=4074			
	Vareniklín N=1026 n (%)	Bupropión N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Počas terapie				
Počet vyhodnocovaných osôb	1017	1012	1006	1006
Samovražedné správanie/myšlienky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Samovražedné správanie	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Samovražedné myšlienky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Počas sledovacieho obdobia				
Počet vyhodnocovaných osôb	833	836	824	791
Samovražedné správanie/myšlienky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Samovražedné správanie	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = Náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

V psychiatrickej kohorte nedošlo k žiadnej dokonanej samovražde.

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti u osôb liečených v tejto štúdií vareniklínom boli podobné s nežiaducimi udalosťami pozorovanými v štúdiách pred uvedením lieku na trh.

V oboch kohortách sa u osôb liečených vareniklínom preukázala štatistická superiorita abstinencie potvrdená prostredníctvom CO počas 9. až 12. týždňa a počas 9. až 24. týždňa v porovnaní s osobami liečenými bupropiómom, nikotínovou náplast'ou alebo placebo (pozri, prosím, nižšie uvedenú tabuľku).

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklín	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropión	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Porovnania terapií: Pomer pravdepodobností (95% CI), p hodnota		
Vareniklín vs placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropión vs placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklín vs bupropión	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklín vs NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklín	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropión	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
Porovnanie terapií: Pomer pravdepodobností (95% CI), p hodnota		
Vareniklín vs placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropión vs placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklín vs bupropión	1,49 (1,20; 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklín vs NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA = kontinuálna abstinencia; CI = interval spoľahlivosti; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Meta-analýzy a pozorovacie štúdie neuropsychiatrickej bezpečnosti

Analýzy údajov z klinických skúšaní nepotvrdili zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických udalostí pri užívaní vareniklínu v porovnaní s placebom. Okrem toho nezávislé pozorovacie štúdie nepodporili zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických udalostí u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy) alebo bupropión.

Prerušenie liečby

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 11,4 % pre vareniklín oproti 9,7 % pre placebo. V tejto skupine bol podiel prerušení liečby kvôli najčastejším nežiaducim reakciám u pacientov liečených vareniklínom nasledovný: nauzea (2,7 % vs. 0,6 % pre placebo), bolesť hlavy (0,6 % vs. 1,0 % pre placebo), nespavosť (1,3 % vs. 1,2 % pre placebo) a abnormálne sny (0,2 % vs. 0,2 % pre placebo).

Analýzy klinických skúšaní:

Meta-analýza 5 randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s 1 907 pacientmi (1 130 vareniklín a 777 placebo) bola vykonaná s cieľom posúdiť samovražedné myšlienky a správanie hlásené podľa hodnotiacej škály Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Táto meta-analýza zahŕňala jedno klinické skúšanie (N = 127) u pacientov s anamnézou schizofrénie alebo schizoafektívnej poruchy a ďalšie klinické skúšanie (N = 525) u pacientov s anamnézou depresie. Výsledky nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu samovražedných myšlienok a/alebo samovražedného správania u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, ako znázorňuje tabuľka nižšie. Z 55 pacientov, ktorí hlásili samovražedné myšlienky alebo správanie, bolo 48 (24 vareniklín, 24 placebo) z dvoch klinických skúšaní, do ktorých boli zaradení pacienti s anamnézou schizofrénie/schizoafektívnej poruchy alebo depresie. Len niekoľko pacientov hlásilo tieto udalosti v ostatných troch klinických skúšaniach (4 vareniklín, 3 placebo).

Počet pacientov a pomer rizika samovražedných myšlienok a/alebo samovražedného správania hlásených podľa hodnotiacej škály C-SSRS z meta-analýzy 5 klinických skúšaní porovnávajúcich vareniklín a placebo:

	Vareniklín (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti so samovražednými myšlienkami a/alebo samovražedným správaním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expozície patientskych rokov	325	217
Pomer rizika # (RR – Risk Ratio; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Z týchto pacientov hlásil jeden pacient v každom liečebnom ramene samovražedné správanie

** Pacienti s výskytom udalostí do 30 dní po liečbe; % nie sú vážené štúdiou

RR pri miere výskytu počas 100 patientskych rokov

Meta-analýza 18 dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola vykonaná s cieľom posúdiť neuropsychiatrickú bezpečnosť vareniklínu. Tieto skúšania zahŕňali 5 skúšaní opísaných vyššie, ktoré používali hodnotiacu škálu C-SSRS, a celkovo 8 521 pacientov (5 072 vareniklín, 3 449 placebo), z ktorých niekoľko s psychiatrickými ochoreniami. Výsledky preukázali podobný výskyt kombinovaných neuropsychiatrických nežiaducich udalostí iných ako poruchy spánku

u pacientov liečených vareniklínom ako u pacientov liečených placebo s pomerom rizika (Risk Ratio – RR) 1,01 (95 % CI: 0,89 – 1,15). Zhromaždené údaje z týchto 18 klinických skúšaní preukázali podobnú mieru výskytu jednotlivých kategórií psychiatrických udalostí u pacientov liečených vareniklínom ako u pacientov liečených placebo. Tabuľka nižšie opisuje najčastejšie (≥ 1 %) hlásené kategórie nežiaducich udalostí súvisiacich s psychiatrickou bezpečnosťou iných ako poruchy spánku.

Psychiatrické nežiaduce udalosti vyskytujúce sa u ≥ 1 % pacientov zo zhromaždených údajov z 18 klinických skúšaní:

	Vareniklín (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a symptómy	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresívne poruchy a výkyvy	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a výkyvy nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* Neklasifikované inde (NEC – Not Elsewhere Classified)

Počet (percento) zodpovedá počtu pacientov, ktorí hlásili výskyt udalosti

Pozorovacie štúdie

Štyri pozorovacie štúdie, pričom každá zahŕňala 10 000 až 30 000 používateľov vareniklínu v upravených analýzach, porovnávali riziko závažných neuropsychiatrických udalostí vrátane hospitalizácií v dôsledku neuropsychiatrických udalostí a fatálneho a nefatálneho samopoškodzovania u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy) alebo bupropión. Všetky štúdie boli retrospektívne kohortové štúdie a zahŕňali pacientov s psychiatrickou anamnézou alebo bez nej. Všetky štúdie používali štatistické metódy na kontrolu pridružených faktorov vrátane preferenčného predpisovania vareniklínu zdravším pacientom, aj keď existuje možnosť reziduálnych pridružených faktorov.

Dve štúdie nezistili žiadny rozdiel v riziku hospitalizácií z dôvodu neuropsychiatrických udalostí medzi používateľmi vareniklínu a používateľmi nikotínových náplastí (pomer rizík [HR – Hazard ratio] 1,14; 95 % interval spoľahlivosti [CI – Confidence interval]: 0,56 – 2,34 v prvej štúdií a 0,76; 95 % CI: 0,40 – 1,46 v druhej štúdií). Schopnosť rozpoznať rozdiely v týchto dvoch štúdiách bola obmedzená. Tretia štúdia nezaznamenala žiadny rozdiel v riziku psychiatrických nežiaducich udalostí diagnostikovaných počas návštevy lekárskej pohotovosti alebo hospitalizácie pacienta v nemocnici medzi používateľmi vareniklínu a bupropiónu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55 – 1,30). Na základe hlásení po uvedení lieku na trh bupropión môže byť spájaný s neuropsychiatrickými nežiaducimi udalosťami.

Štvrtá štúdia nepotvrdila zvýšené riziko fatálneho alebo nefatálneho samopoškodzovania (HR 0,88; 95 % CI: 0,52 – 1,49) u pacientov, ktorým bol predpísaný vareniklín v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy). Výskyt zistených samovrážd bol zriedkavý počas troch mesiacov potom, ako pacienti začali liečbu s ktorýmkoľvek liekom (dva prípady z 31 260 používateľov vareniklínu a šesť prípadov z 81 545 z používateľov náhradnej nikotínovej liečby).

Kohortová štúdia gravidity

Populačná kohortová štúdia porovnávala deti vystavené CHAMPIXu *in utero* (N = 335) s deťmi narodenými matkám, ktoré počas tehotenstva fajčili (N = 78 412), a deťmi, ktoré sa narodili nefajčiarkam (N = 806 438). V tejto štúdií mali deti vystavené CHAMPIXu *in utero* v porovnaní s deťmi narodenými matkám, ktoré počas tehotenstva fajčili, nižšiu mieru vrodených malformácií (3,6 % vs 4,3 %), narodenia mŕtveho plodu (0,3 % vs 0,5 %), predčasného pôrodu (7,5 % vs 7,9 %), malej veľkosti vzhľadom na svoj gestačný vek (12,5 % vs 17,1 %) a predčasného pretrhnutia membrány (3,6 % vs 5,4 %).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť vareniklínu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 312 pacientmi vo veku 12 až 19 rokov, ktorí fajčili priemerne aspoň 5 cigariet denne počas 30 dní pred náborom a mali skóre aspoň 4 na stupnici závislosti od nikotínu vo Fagerstromovom teste. Pacienti boli stratifikovaní podľa veku (12 – 16 rokov a 17 – 19 rokov) a podľa telesnej hmotnosti (≤ 55 kg a > 55 kg). Po dvojtýždňovej titrácii pacienti, ktorí boli randomizovaní na vareniklín a mali telesnú hmotnosť > 55 kg, dostávali 1 mg dvakrát denne (skupina s vysokou dávkou) alebo 0,5 mg dvakrát denne (skupina s nízkou dávkou), zatiaľ čo pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 55 kg dostávali 0,5 mg dvakrát denne (skupina s vysokou dávkou) alebo 0,5 mg jedenkrát denne (skupina s nízkou dávkou). Pacienti sa liečili 12 týždňov a potom nasledovalo 40-týždňové obdobie bez liečby spolu s poradenstvom primeraným veku počas celej štúdie.

V nasledujúcej tabuľke z vyššie spomínanej pediatrickej štúdie je uvedené porovnanie miery kontinuálnej abstinencie (CAR) od 9. do 12. týždňa overené testom kotinínu v moči pre celý analyzovaný súbor celkovej populácie štúdie a pre populáciu vo veku 12 – 17 rokov.

CAR 9 – 12 (%)	Celkovo n/N (%)	12 až 17-roční n/N (%)
Vysoká dávka vareniklínu	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Nízka dávka vareniklínu	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)

Porovnanie liečby	Pomer pravdepodobností pre CAR 9 – 12 (95 % IS) [p-hodnota]	
Vysoká dávka vareniklínu vs placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Nízka dávka vareniklínu vs placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Táto p-hodnota sa nepovažuje za štatisticky významnú. Vopred špecifikované štatistické testovacie postupy sa ukončili potom ako sa preukázalo, že porovnanie liečby vysokou dávkou vareniklínu a liečby placebom v celkovej štúdií nedosiahlo štatistickú významnosť.

IS = interval spoľahlivosti; N = počet randomizovaných osôb; n = počet osôb, ktoré pri každej návšteve od 9. do 12. týždňa (vrátane) hlásili, že nefajčia a nepoužívajú iné nikotín obsahujúce produkty od poslednej návštevy/posledného kontaktu (dotazník o používaní nikotínu – „Nicotine Use Inventory“) a na ktorejkoľvek z týchto návštev sa testom kotinínu v moči potvrdilo, že prestali fajčiť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie vareniklínu sa zvyčajne dosiahnu do 3 až 4 hodín po perorálnom podaní. Po viacnásobnom perorálnom podávaní zdravým dobrovoľníkom sa podmienky rovnovážneho stavu dosiahli do 4 dní. Po perorálnom podaní je absorpcia prakticky úplná, s vysokou systémovou dostupnosťou. Perorálnu biologickú dostupnosť vareniklínu neovplyvňuje jedlo ani denná doba podania.

Distribúcia

Vareniklín preniká do tkanív vrátane mozgu. Zdanlivý distribučný objem činil v rovnovážnom stave v priemere 415 litrov (% CV = 50). Vareniklín sa v malej miere viaže na bielkoviny plazmy (≤ 20 %), nezávisle od veku a funkcie obličiek. U hlodavcov prechádza vareniklín cez placentu a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Vareniklín sa v minimálnej miere metabolizuje, 92 % sa vylučuje v nezmenenej forme do moču, menej ako 10 % vo forme metabolitov. Nepatrné množstvo metabolitov v moči zahŕňa N-karbamoylglukuronid vareniklínu a hydroxyvareniklín. V krvnom obehu predstavuje vareniklín

91 % látky vzťahujúcej sa k podanému lieku. Nepatrné množstvo metabolitov v krvnom obehú zahŕňa N-karbamoylglukuronid vareniklínu a N-glukozylvareniklín.

Štúdie *in vitro* dokazujú, že vareniklín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 ($IC_{50} > 6\,400$ ng/ml). Enzýmy P450 testované z hľadiska inhibície boli: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Na ľudských hepatocytoch *in vitro* sa tiež preukázalo, že vareniklín neindukuje aktivitu enzýmov 1A2 a 3A4 cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by vareniklín menil farmakokinetiku látok, ktoré sú primárne metabolizované enzýmami cytochrómu P450.

Eliminácia

Eliminačný polčas vareniklínu je približne 24 hodín. Eliminácia obličkami sa deje primárne glomerulárnou filtráciou, spolu s aktívnou tubulárnou sekréciou pomocou organického kationového nosiča, OCT2 (pozri časť 4.5).

Linearita/nelinearita

Vareniklín vykazuje lineárnu kinetiku, keď sa podáva jednorazovo (0,1 mg až 3 mg) alebo v opakovaných dávkach 1 mg až 3 mg denne.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Ako sa ukázalo v špecifických farmakokinetických štúdiách a populačných farmakokinetických analýzach, neexistujú klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vareniklínu, čo sa týka veku, rasy, pohlavia, fajčenia alebo súčasného podávania iných liekov.

Porucha funkcie pečene

Keďže sa vareniklín v pečeni signifikantne nemetabolizuje, farmakokinetika vareniklínu by nemala byť ovplyvnená u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika vareniklínu sa nemenila u pacientov s ľahkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min a ≤ 80 ml/min). U pacientov so stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) sa expozícia vareniklínu zvýšila 1,5-násobne v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 80 ml/min). U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa expozícia vareniklínu zvýšila 2,1-násobne. U pacientov s ochorením funkcie obličiek v terminálnom štádiu (end-stage-renal disease, ESRD) sa vareniklín účinne odstránil hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Farmakokinetika vareniklínu u starších pacientov s normálnou funkciou obličiek (vo veku 65 až 75 rokov) je podobná ako u mladších dospelých jedincov (pozri časť 4.2). Údaje týkajúce sa starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek pozri v časti 4.2.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii vo veku 12 až 17 rokov (vrátane) bola sledovaná farmakokinetika vareniklínu pri jednotlivom podaní a viacnásobných dávkach a bola približne proporcionálna dávke v rozsahu študovaných dávok 0,5 mg až 2 mg denne. Rovnovážne systémové expozície u dospievajúcich s hmotnosťou > 55 kg, vyšetrené prostredníctvom AUC (0-24), boli porovnateľné s tými, ktoré boli zistené pre populáciu dospelých pri rovnakej dávke. Ak bola podávaná dávka 0,5 mg dvakrát denne, rovnovážna denná expozícia vareniklínu bola, v priemere vyššia (o približne 40 %) u dospievajúcich s hmotnosťou ≤ 55 kg v porovnaní s tou, ktorá bola zistená u dospeléj populácie. CHAMPIX sa neodporúča u pediatrických pacientov, pretože jeho účinnosť nebola v tejto populácii preukázaná (pozri časti 4.2 a 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, fertility a embryu-fetálneho vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkaních samcov, ktorým sa 2 roky podával vareniklín, sa v závislosti od dávky pozoroval zvýšený výskyt hibernómu (tumor vychádzajúci z hnedého tukového tkaniva). U potomkov gravidných potkaních samíc liečených vareniklínom sa zaznamenal pokles fertility a zvýšenie poplašnej reakcie na zvukový podnet (pozri časť 4.6). Tieto účinky sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické údaje naznačujú, že vareniklín má posilňujúce vlastnosti, i keď slabšie ako nikotín. V klinických štúdiách u ľudí vareniklín preukázal nízky potenciál abúzu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tabliet

mikrokryštalická celulóza
hydrogénfosforečnan vápenatý bezvodý
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát

Filmový obal

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
triacétín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľašky: 2 roky
Blistre: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre: uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.
HDPE fľaška: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia na udržiavaciu liečbu

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 28 x 1 mg filmom obalených tabliet v teplom zatavenej papierovej skladačke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 56 x 1 mg filmom obalených tabliet v teplom zatavenej papierovej skladačke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 28 x 1 mg filmom obalených tabliet v papierovej škatuľke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 56 x 1 mg filmom obalených tabliet v papierovej škatuľke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 112 x 1 mg filmom obalených tabliet v papierovej škatuľke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane v balení obsahujúcom 140 x 1 mg filmom obalených tabliet v papierovej škatuľke.

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou a vnútorným tesnením z hliníkovej fólie/polyetylénu, obsahujúca 56 x 1 mg filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/360/002
EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2006
Dátum posledného predĺženia: 29. júna 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg filmom obalené tablety
CHAMPIX 1 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg vareniklínu (ako tartrát).
Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

0,5 mg filmom obalené tablety s rozmermi 4 mm x 8 mm: biele bikonvexné tablety v tvare kapsuly, s vyrazeným nápisom "Pfizer" na jednej strane a "CHX 0.5" na strane druhej.

1 mg filmom obalené tablety s rozmermi 5 mm x 10 mm: svetlomodré bikonvexné tablety v tvare kapsuly, s vyrazeným nápisom "Pfizer" na jednej strane a "CHX 1.0" na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CHAMPIX je indikovaný na odvykanie od fajčenia u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 mg vareniklínu dvakrát denne po predchádzajúcej jednotýždňovej titrácii, ako je uvedená nižšie:

1. – 3. deň:	0,5 mg raz denne
4. – 7. deň:	0,5 mg dvakrát denne
8. deň – ukončenie liečby:	1 mg dvakrát denne

Pacient si má určiť dátum, odkedy prestane fajčiť. Dávkovanie CHAMPIXU má zvyčajne začať 1 - 2 týždne pred týmto dátumom (pozri časť 5.1). Pacienti musia byť CHAMPIXOM liečení 12 týždňov.

U pacientov, ktorí úspešne prestali fajčiť po uplynutí 12 týždňov, sa môže zväziť doplňujúca liečba CHAMPIXOM počas 12 týždňov v dávke 1 mg dvakrát denne na udržanie abstinencie (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorí nie sú schopní alebo ochotní prestať fajčiť naraz, sa má zväziť postupné zanechanie fajčenia s CHAMPIXOM. Pacienti majú počas prvých 12 týždňov liečby obmedziť fajčenie a na konci tohto obdobia liečby prestať fajčiť úplne. Následne majú pokračovať v užívaní CHAMPIXU počas ďalších 12 týždňov s celkovou dĺžkou trvania liečby 24 týždňov (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí sú motivovaní, aby prestali fajčiť, a ktorým sa nepodarilo prestať fajčiť počas predchádzajúcej liečby CHAMPIXOM alebo ktorí sa po liečbe vrátili k fajčeniu, môžu uspieť pri ďalšom pokuse skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí nevedia tolerovať nežiaduce reakcie CHAMPIXU, môžu mať dočasne alebo trvale zníženú dávku na 0,5 mg dvakrát denne.

Pri liečbe na odvykanie od fajčenia je riziko návratu k fajčeniu zvýšené v období bezprostredne po ukončení liečby. U pacientov s vysokým rizikom návratu k fajčeniu sa môže zväziť postupné znižovanie dávky (pozri časť 4.4).

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Keďže starší pacienti môžu mať s vyššou pravdepodobnosťou zníženú funkciu obličiek, má predpisujúci lekár u staršieho pacienta zväziť stav obličiek.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min a ≤ 80 ml/min) až stredným stupňom (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) poškodenia funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pacientom so stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek, u ktorých sa vyskytnú netolerovateľné nežiaduce reakcie, sa môže dávkovanie znížiť na 1 mg raz denne.

Odporúčaná dávka CHAMPIXU u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) je 1 mg raz denne. Liečba sa má začať dávkou 0,5 mg raz denne počas prvých 3 dní, potom zvýšiť na 1 mg raz denne. Keďže s podávaním CHAMPIXU pacientom s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu nie sú dostatočné klinické skúsenosti, liečba sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

CHAMPIX sa neodporúča používať u pediatrických pacientov, pretože jeho účinnosť nebola v tejto populácii preukázaná (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

CHAMPIX je určený na perorálne použitie a tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. CHAMPIX sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinok ukončenia fajčenia

Fyziologické zmeny vyplývajúce z ukončenia fajčenia, s liečbou alebo bez liečby CHAMPIXOM, môžu zmeniť farmakokinetiku alebo farmakodynamiku niektorých liekov, u ktorých môže byť potrebná úprava ich dávky (týka sa to napríklad teofylínu, warfarínu a inzulínu). Keďže fajčenie indukuje CYP1A2, zanechanie fajčenia môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín CYP1A2 substrátov.

Neuropsychiatrické symptómy

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov, ktorí sa pokúšali skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU, hlásené zmeny v správaní alebo myslení, úzkosť, psychóza, kolísanie nálady, agresívne správanie, depresia, samovražedné myšlienky a správanie a pokusy o samovraždu.

Uskutočnila sa veľká randomizovaná, dvojito zaslepená aktívna a placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej sa porovnávalo riziko závažných neuropsychiatrických udalostí u pacientov, ktorí mali vo svojej anamnéze psychiatrickú poruchu, a u pacientov, ktorí nemali vo svojej anamnéze psychiatrickú poruchu, a obe tieto skupiny boli liečené, aby prestali s fajčením, s vareniklínom, bupropiónom, náhradnou nikotínovou liečbou (NRT) vo forme náplasti alebo placebom. Primárnym bezpečnostným cieľom bol kompozit nežiaducich neuropsychiatrických udalostí, ktoré boli nahlásené po uvedení lieku na trh.

Užívanie vareniklínu u pacientov s psychiatrickou poruchou v anamnéze alebo bez nej sa nespájalo so zvýšeným rizikom závažných nežiaducich neuropsychiatrických udalostí v kompozitnom primárnom ciele pri porovnaní s placebom (pozri časť 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Bezpečnostná štúdia u jedincov s psychiatrickými poruchami v anamnéze a bez nich**).

Depresívna nálada, zriedkavo spojená s myšlienkami na samovraždu a samovražednými pokusmi, môže byť príznakom vynechania nikotínu.

Lekári si musia byť vedomí možnej naliehavosti závažnej neuropsychiatrickej symptomatológie u pacientov, ktorí sa pokúšajú skončiť s fajčením, či už pomocou terapie, alebo bez nej. Ak sa v priebehu liečby vareniklínom objavia závažné neuropsychiatrické symptómy, pacienti musia okamžite prestať vareniklín užívať a musia bezodkladne kontaktovať zdravotníckeho pracovníka so žiadosťou o prehodnotenie liečby.

Psychiatrické poruchy v anamnéze

Ukončenie fajčenia, či už pomocou farmakoterapie, alebo bez nej, sa spája so zhoršením základného psychiatrického ochorenia (napr. depresie).

Štúdie ukončenia fajčenia pri liečbe CHAMPIXOM poskytli údaje o pacientoch s psychiatrickými poruchami v anamnéze (pozri časť 5.1).

V klinickom skúšaní ukončenia fajčenia boli nahlásené neuropsychiatrické nežiaduce udalosti častejšie u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze ako u pacientov, ktorí ich v anamnéze nemali, bez ohľadu na liečbu (pozri časť 5.1).

Pacienti s psychiatrickým ochorením v anamnéze si preto vyžadujú zvýšenú opatrnosť a náležité poradenstvo.

Epileptické záchvaty

V klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh sa zaznamenali záchvaty u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy záchvatov, liečených CHAMPIXOM. CHAMPIX sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, ktoré môžu znížiť prah citlivosti pre záchvaty.

Vysadenie liečby

Na konci liečby bolo vysadenie CHAMPIXU spojené so zvýšením podráždenosti, naliehavosťou fajčiť, depesiou a/alebo nespavosťou až u 3 % pacientov. Predpisujúci lekár musí podľa toho informovať pacienta a prediskutovať alebo zvážiť potrebu znižovania dávky.

Kardiovaskulárne príhody

Pacienti užívajúci CHAMPIX majú byť poučení o tom, aby oznámili svojmu lekárovi nové alebo zhoršené kardiovaskulárne príznaky a vyhľadali okamžitú lekársku starostlivosť, ak budú pociťovať znaky a príznaky infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených vareniklínom boli po uvedení lieku na trh hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému. Klinické príznaky zahŕňali opuch tváre, úst (jazyka, pier a ďasien), krku (hrdla a hrtana) a končatín. Vyskytli sa zriedkavé hlásenia život ohrozujúceho angioedému vyžadujúce okamžitú lekársku pomoc z dôvodu respiračného zlyhania. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto symptómy, musia ukončiť liečbu vareniklínom a okamžite kontaktovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Kožné reakcie

U pacientov užívajúcich vareniklín boli po uvedení lieku na trh hlásené tiež zriedkavé, ale ťažké kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multifornného erytému. Keďže tieto kožné reakcie môžu byť život ohrozujúce, pacienti musia ukončiť liečbu pri prvom príznaku vyrážky alebo kožnej reakcie a okamžite kontaktovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Informácie o pomocnej látke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe vlastností vareniklínu a doterajších klinických skúseností nemá CHAMPIX žiadne klinicky významné interakcie. Neodporúča sa žiadna úprava dávky CHAMPIXU ani súčasne podávaných liekov uvedených nižšie.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že je nepravdepodobné, že by vareniklín menil farmakokinetiku látok, ktoré sú primárne metabolizované enzýmami cytochrómu P450.

Navyše, keďže metabolizmus vareniklínu predstavuje menej ako 10 % jeho klírensu, je nepravdepodobné, že by farmakokinetiku vareniklínu menili liečivá, o ktorých je známe, že ovplyvňujú systém cytochrómu P450 (pozri časť 5.2), a preto sa úprava dávky CHAMPIXU nevyžaduje.

Štúdie *in vitro* dokazujú, že vareniklín v terapeutických koncentráciách neinhibuje transportné proteíny v obličkách u človeka. Preto je nepravdepodobné, že by vareniklín ovplyvňoval liečivá, ktoré sa vylučujú sekréciou obličkami (napr. metformín – pozri nižšie).

Metformín

Vareniklín neovplyvňoval farmakokinetiku metformínu. Metformín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku vareniklínu.

Cimetidín

Súčasné podávanie cimetidínu s vareniklínom zvýšilo systémovú expozíciu vareniklínu o 29 % v dôsledku zníženého obličkového klírensu vareniklínu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo u pacientov s ľahkým až stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek sa pri súčasnom podávaní s cimetidínom úprava dávky neodporúča. U pacientov s ťažkým stupňom poškodenia funkcie obličiek sa má vyhnúť súčasnému podávaniu cimetidínu a vareniklínu.

Digoxín

Vareniklín nemenil farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

Warfarín

Vareniklín nemenil farmakokinetiku warfarínu. Vareniklín neovplyvňoval protrombínový čas (INR). Samotné ukončenie fajčenia môže viesť k zmenám vo farmakokinetike warfarínu (pozri časť 4.4).

Alkohol

Klinické údaje o akýchkoľvek možných interakciách medzi alkoholom a vareniklínom sú obmedzené. U pacientov liečených vareniklínom boli po uvedení lieku na trh hlásené zvýšené intoxikačné účinky alkoholu. Príčinná súvislosť medzi týmito udalosťami a používaním vareniklínu nebola stanovená.

Použitie s inou liečbou na odvykanie od fajčenia

Bupropión

Vareniklín nemenil farmakokinetiku bupropiónu v rovnovážnom stave.

Náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy)

Pri súčasnom podávaní vareniklínu a transdermálnej NRT fajčiarom počas 12 dní došlo k štatisticky významnému poklesu priemerného systolického tlaku krvi (v priemere o 2,6 mmHg), meraného posledný deň štúdie. V tejto štúdií bol výskyt nauzey, bolesti hlavy, vracania, závratov, dyspepsie a únavy vyšší pri kombinovanej liečbe než pri samotnej NRT.

Bezpečnosť a účinnosť CHAMPIXU v kombinácii s inou liečbou na odvykanie od fajčenia sa neskúmala.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Priemerné množstvo údajov u gravidných žien nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu vareniklínu (pozri časť 5.1).

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu vareniklínu počas gravidity (pozri časť 5.1).

Dojčenie

Nie je známe, či sa vareniklín vylučuje do materského mlieka u človeka. Štúdie na zvieratách naznačujú, že vareniklín sa vylučuje do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo či pokračovať/prerušiť liečbu CHAMPIXOM, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby CHAMPIXOM pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch vareniklínu na fertilitu.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií fertility u samcov a samíc potkanov neodhalili žiadne riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CHAMPIX môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. CHAMPIX môže spôsobiť závrat, ospalosť a prechodnú stratu vedomia, a preto môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá, neobsluhovali zložité stroje ani sa nezúčastňovali na potenciálne nebezpečných činnostiach, pokiaľ si nie sú istí, že tento liek neovplyvňuje ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odvykanie od fajčenia, s liečbou alebo bez liečby, je spojené s rôznymi príznakmi. U pacientov, ktorí sa pokúšali prestať fajčiť, bola napríklad hlásená dysforická alebo depresívna nálada; nespavosť, iritabilita, frustrácia alebo hnev; úzkosť; problémy s koncentráciou; nepokoj; spomalená srdcová frekvencia; zvýšená chuť do jedla alebo prírastok na hmotnosti. Dizajn ani analýza štúdií so CHAMPIXOM sa nezameriavali na rozlíšenie nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou so skúšaným liekom od tých, ktoré pravdepodobne súviseli s vysadením nikotínu. Nežiaduce účinky lieku sú založené na hodnotení údajov zo štúdií fázy 2 – 3 pred uvedením lieku na trh a aktualizované na základe súboru údajov z 18 placebom kontrolovaných štúdií pred uvedením lieku na trh a po ňom, zahŕňajúcich približne 5 000 pacientov liečených vareniklínom.

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom u pacientov, ktorí boli po období úvodnej titrácie liečeni odporúčanou dávkou 1 mg dvakrát denne, bola nevoľnosť (28,6 %). Vo väčšine prípadov nauzea, ktorá sa vyskytla na začiatku obdobia liečby, bola ľahkej až strednej závažnosti a málokedy viedla k prerušeniu liečby.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke nižšie sú všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli častejšie ako u placebo, zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Nazofaryngitída
Časté	bronchitída, sinusitída
Menej časté	plesňové infekcie, vírusové infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	znížený počet krvných doštičiek
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	zvýšená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
Menej časté	hyperglykémia
Zriedkavé	diabetes mellitus, polydipsia
Psychické poruchy	
Veľmi časté	abnormálne sny, nespavosť
Menej časté	samovražedné myšlienky, agresivita, panická reakcia, poruchy myslenia, nepokoj, zmeny nálady, depresia*, úzkosť*, halucinácie*, zvýšené libido, znížené libido
Zriedkavé	psychóza, somnambulizmus, poruchy správania, dysfória, bradyfrénia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	ospalosť, závrat, poruchy chuti

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Menej časté Zriedkavé Neznáme	epileptické záchvaty, tremor, letargia, hypoestézia mozgovocievna príhoda, hypertónia, dyzartria, poruchy koordinácie, hypogeúzia, poruchy cirkadiálneho spánkového rytmu Prechodná strata vedomia
Poruchy oka	
Menej časté Zriedkavé	konjunktivitída, bolesť očí skotóm, zmeny sfarbenia skléry, mydriáza, fotofóbia, myopia, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté Zriedkavé	Infarkt myokardu, angína pectoris, tachykardia, palpitácie, zvýšená srdcová frekvencia fibrilácia predsiení, depresie ST segmentu na elektrokardiograme, znížená amplitúda T vlny na elektrokardiograme
Poruchy ciev	
Menej časté	zvýšený tlak krvi, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté Menej časté Zriedkavé	dýchavica, kašeľ zápal horných dýchacích ciest, kongescia v dýchacích cestách, dysfónia, alergická rinitída, dráždenie v hrdle, kongescia v prinosových dutinách, syndróm kašľa asociovaný s ochorením horných dýchacích ciest, rinorea bolesť hrtana, chrápanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté Časté Menej časté Zriedkavé	nauzea gastroezofageálny reflux, vracanie, zápcha, hnačka, nafúknutie brucha, bolesť brucha, bolesť zubov, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach hematochézia, gastritída, zmeny vyprázdňovania čriev, grganie, aftózna stomatitída, bolesti d'asien hemateméza, abnormálna stolica, povlak na jazyku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté Menej časté Zriedkavé	vyrážka, svrbenie erytém, akné, hyperhidróza, nočné potenie ťažké kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté Menej časté Zriedkavé	artralgia, myalgia, bolesť chrbta svalové spazmy, muskuloskeletálna bolesť na hrudníku stuhnutosť kĺbov, kostochondritída
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté Zriedkavé	polakizúria, noktúria glykozúria, polyúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté Zriedkavé	menorágia výtok z pošvy, sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté Menej časté Zriedkavé	bolesť na hrudníku, únava dyskomfort na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, horúčka, asténia, nevoľnosť pocit chladu, cysta
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté Zriedkavé	abnormálne pečenevé testy abnormálne nálezy v sperme, zvýšený C-reaktívny proteín, pokles vápnika v krvi
*Frekvencie sú odhadnuté z pozorovacej kohortovej štúdie po uvedení lieku na trh.	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách pred uvedením lieku na trh neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V prípade predávkovania sa má podľa potreby začať štandardná podporná liečba.

Bolo dokázané, že vareniklín je dialyzovateľný u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (pozri časť 5.2), avšak nie sú skúsenosti s dialýzou pri predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky nervového systému; Lieky používané na liečbu závislosti; Lieky používané na liečbu závislosti na nikotíne, kód ATC: N07BA03

Mechanizmus účinku

Vareniklín sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na $\alpha 4\beta 2$ neurónové nikotínové acetylcholinové receptory, kde pôsobí ako parciálny agonista – látka, ktorá sa v prítomnosti nikotínu prejavuje aj ako agonista, s nižšou vlastnou účinnosťou než nikotín, aj ako antagonist.

Elektrofyziológické štúdie *in vitro* a neurochemické štúdie *in vivo* preukázali, že vareniklín sa viaže na $\alpha 4\beta 2$ neurónové nikotínové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu sprostredkovanú receptormi, avšak na signifikantne nižšej úrovni než nikotín. Nikotín u človeka súťaží o tie isté väzbové miesta na $\alpha 4\beta 2$ nAChR receptore, pre ktoré má vareniklín vyššiu afinitu. Preto vareniklín môže účinne blokovat' schopnosť nikotínu plne aktivovať receptory $\alpha 4\beta 2$ a mezolimbický dopamínový systém, neurónový mechanizmus, ktorý pri fajčení zodpovedá za posilňovanie návyku a pocit blaha. Vareniklín je vysoko selektívny a viaže sa silnejšie na receptory podtypu $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) než na iné bežné nikotínové receptory ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\ 400$ nM) alebo na nenikotínové receptory a nosiče ($K_i > 1$ μ M, okrem 5 HT3 receptorov: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynamické účinky

Účinnosť CHAMPIXU pri odvykaní od fajčenia je dôsledkom účinku vareniklínu ako parciálneho agonistu na nikotínový receptor $\alpha 4\beta 2$, kde po naviazaní naň vyvoláva efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinenčných príznakov (účinkov agonistu), čo súčasne vedie k zmierneniu posilňovania návyku a pocitu blaha pri fajčení tým, že bráni nikotínu naviazať sa na receptory $\alpha 4\beta 2$ (účinkov antagonistu).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba na odvykanie od fajčenia má väčšiu šancu uspieť u pacientov, ktorí sú motivovaní, aby prestali fajčiť, a ktorým sa poskytuje ďalšie poradenstvo a podpora.

Účinnosť CHAMPIXU pri odvykaní od fajčenia sa preukázala v 3 klinických štúdiách, do ktorej boli zaradení chronickí fajčiari cigariet (≥ 10 cigariet za deň). Dvetisíc šesťsto devätnásť (2 619) pacientov

dostávalo CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (titrovaný počas prvého týždňa), 669 pacientov bupropión 150 mg dvakrát denne (takisto titrovaný) a 684 pacientov dostávalo placebo.

Porovnávacie klinické štúdie

Dve identické dvojito-zaslepené klinické štúdie prospektívne porovnávali účinnosť CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne), bupropiónu s predĺženým uvoľňovaním (150 mg dvakrát denne) a placebo pri odvykaní od fajčenia. V týchto štúdiách trvajúcich 52 týždňov pacienti dostávali liečbu počas 12 týždňov, po ktorých nasledovala 40-týždňová fáza bez liečby.

Primárnym cieľom v týchto dvoch štúdiách bol počet pacientov, ktorí vytrvali 4 týždne bez fajčenia (4-week continuous quit rate, 4W-CQR) v 9. – 12. týždni, čo potvrdilo vyšetrenie oxidu uhoľnatého (CO) vo vydychovanom vzduchu. Vzhľadom na primárny cieľ vykázal CHAMPIX štatisticky lepšie výsledky ako bupropión a placebo.

Po 40 týždňoch bez liečby bol kľúčovým sekundárnym cieľom pre obe štúdie podiel trvalo abstínujúcich (Continuous Abstinence Rate, CA) v 52. týždni. CA bol definovaný ako podiel jedincov, zo všetkých liečených, ktorí nefajčili (dokonca ani jedno potiahnutie z cigarety) od 9. do 52. týždňa a u ktorých neprekročil CO vo vydychovanom vzduchu > 10 ppm. Údaje o 4W-CQR (v 9. až 12. týždni) a podiele CA (v 9. až 52. týždni) z 1. a 2. štúdie sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	1. štúdia (n = 1 022)		2. štúdia (n = 1 023)	
	4W CQR	CA týž.9-52	4W CQR	CA týž.9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
bupropión	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Pomer pravdepodobností CHAMPIX vs placebo	3,91 P < 0,0001	3,13 P < 0,0001	3,85 P < 0,0001	2,66 P < 0,0001
Pomer pravdepodobností CHAMPIX vs bupropión	1,96 P < 0,0001	1,45 P = 0,0640	1,89 P < 0,0001	1,72 P = 0,0062

Túžba po cigarete, abstinenčné príznaky a fajčiarske návyky udávané pacientmi

V oboch štúdiách, 1. a 2., sa počas aktívnej liečby signifikantne znížila túžba po cigarete aj abstinenčné príznaky u pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu CHAMPIXOM v porovnaní s placebom. CHAMPIX v porovnaní s placebom tiež signifikantne znížil fajčiarsky návyk, ktorý môže zachovávať fajčiarske správanie u pacientov, ktorí počas liečby fajčia. Účinok vareniklínu na túžbu po cigarete, abstinenčné príznaky a fajčiarsky návyk sa nehodnotili počas dlhodobej následnej fázy sledovania bez liečby.

Štúdia udržania abstinenencie

Tretia štúdia hodnotila prínos doplnkovej 12 týždňovej liečby CHAMPIXOM na udržanie abstinenencie. Pacienti v tejto otvorenej štúdii (n = 1 927) dostávali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne počas 12 týždňov. Pacienti, ktorí prestali fajčiť do 12. týždňa, boli potom randomizovaní buď na podávanie CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne) alebo placebo počas ďalších 12 týždňov, pričom štúdia trvala celkovo 52 týždňov.

Primárnym cieľom štúdie bol podiel trvalo abstínujúcich potvrdený dychovou skúškou na prítomnosť CO od 13. do 24. týždňa v dvojito-zaslepenej fáze liečby. Kľúčovým sekundárnym cieľom bol podiel trvalo abstínujúcich (CA) od 13. do 52. týždňa.

Táto štúdia preukázala prínos doplnkovej 12-týždňovej liečby CHAMPIXOM 1 mg dvakrát denne na udržanie nikotínovej abstinenencie v porovnaní s placebom, prevaha nad placebom sa u CA udržala aj v 52. týždni. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti s použitím CHAMPIXU u černochov nebola stanovená klinická účinnosť u tejto populácie.

Flexibilné zanechanie fajčenia medzi 1. až 5. týždňom liečby

Účinnosť a bezpečnosť vareniklínu sa hodnotila u fajčiarov, ktorí boli schopní prestať fajčiť medzi 1. až 5. týždňom liečby. V tejto 24-týždňovej štúdiu sa pacienti liečili počas 12 týždňov, potom nasledovalo 12 týždňov trvajúce obdobie bez liečby. 4-týždňový CQR (v 9. až 12. týždni) bol pre vareniklín 53,9 % a pre placebo 19,4 % (rozdiel = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %) a CA v 9. - 24. týždni bol 35,2 % (vareniklín) oproti 12,7 % (placebo) (rozdiel = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Pacientom, ktorí nie sú ochotní alebo schopní určiť si deň, kedy prestanú fajčiť v priebehu 1 - 2 týždňov, by sa mohla ponúknuť možnosť, aby začali liečbu a potom si zvolili vlastný dátum, kedy v priebehu 5 týždňov prestanú fajčiť.

Štúdia u jedincov opätovne liečených CHAMPIXOM

CHAMPIX sa hodnotil v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 494 pacientov, ktorí sa predtým pokúšali skončiť s fajčením pomocou CHAMPIXU a buď sa im to nepodarilo alebo sa k fajčeniu po liečbe vrátili. Jedinci, u ktorých sa vyskytla nežiaduca udalosť, ktorá počas predchádzajúcej liečby vyvolala znepokojenie, boli zo štúdie vylúčení. Jedinci boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie 1 mg CHAMPIXU dvakrát denne (N = 249) alebo placebo (N = 245) počas 12 týždňov liečby s následným až 40-týždňovým sledovaním po liečbe. Pacienti zaradení do tejto štúdie užívali v minulosti CHAMPIX pri pokuse skončiť s fajčením (s celkovou dĺžkou trvania liečby minimálne dva týždne) aspoň tri mesiace pred vstupom do štúdie a fajčili aspoň štyri týždne.

Pacienti liečení CHAMPIXOM mali vyššiu mieru abstinencie potvrdenej vyšetrením oxidu uhoľnatého (CO) v 9. – 12. týždni a v 9. – 52. týždni v porovnaní s jedincami, ktorí boli liečení placebom. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo

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

*Miera kontinuálnej abstinencie

Postupné zanechanie fajčenia

CHAMPIX sa hodnotil v 52-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu s 1 510 jedincami, ktorí neboli schopní alebo ochotní zanechať fajčenie v priebehu štyroch týždňov, ale boli ochotní postupne obmedzovať fajčenie počas 12-týždňového obdobia predtým, ako prestali fajčiť úplne. Randomizovaní jedinci užívali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (n = 760) alebo placebo (n = 750) počas 24 týždňov a po ukončení liečby boli až do 52. týždňa sledovaní. Pacienti boli poučení, aby na konci prvých štyroch týždňov liečby znížili počet vyfajčených cigariet aspoň o 50 percent nasledovaný ďalším znížením o 50 percent v období od štvrtého po ôsmy týždeň liečby s cieľom dosiahnuť úplnú abstinenciu po 12 týždňoch. Po úvodnej 12-týždňovej fáze znižovania

pacienti pokračovali v liečbe ďalších 12 týždňov. Pacienti liečení CHAMPIXOM mali významne vyšší podiel trvalo abstinujúcich v porovnaní s placebom. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Miera kontinuálnej abstinencie u jedincov liečených Champixom oproti placebo

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

*CA: Miera kontinuálnej abstinencie

Bezpečnostný profil CHAMPIXU v tejto štúdií bol v súlade so štúdiami pred uvedením lieku na trh.

Osoby s kardiovaskulárnym ochorením

CHAMPIX sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s jedincami so stabilným kardiovaskulárnym ochorením (iným ako hypertenzia alebo v kombinácii s hypertenziou), ktoré bolo diagnostikované dlhšie ako 2 mesiace. Randomizovaní jedinci užívali CHAMPIX 1 mg dvakrát denne (n = 353) alebo placebo (n = 350) počas 12 týždňov a po ukončení liečby boli 40 týždňov sledovaní. 4-týždňový CQR pre vareniklín bol 47,3 % a 14,3 % pre placebo a CA v 9. - 52. týždni bol 19,8 % (v skupine liečenej vareniklínom) oproti 7,4 % (v skupine s placebom).

Úmrtia a závažné kardiovaskulárne príhody posudzovala zaslepená komisia. Nasledujúce posúdené príhody sa vyskytli s frekvenciou ≥ 1 % v každom liečebnom ramene počas liečby (alebo v období 30 dní po ukončení liečby): nefatálny infarkt myokardu (1,1 % u CHAMPIXU oproti 0,3 % u placeba) a hospitalizácia pre anginu pectoris (0,6 % oproti 1,1 %). Počas obdobia sledovania bez liečby v dĺžke do 52 týždňov posúdené príhody zahŕňali potrebu koronárnej revaskularizácie (2,0 % oproti 0,6 %), hospitalizáciu pre anginu pectoris (1,7 % oproti 1,1 %) a novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev (peripheral vascular disease, PVD) alebo prijatie do nemocnice na výkon súvisiaci s PVD (1,4 % oproti 0,6 %). Niektorí pacienti, ktorí vyžadovali koronárnu revaskularizáciu, absolvovali zákrok v rámci starostlivosti pri nefatálnom IM a hospitalizácie pre anginu pectoris. Počas štúdie trvajúcej 52 týždňov sa kardiovaskulárne úmrtie vyskytlo u 0,3 % pacientov v ramene s CHAMPIXOM a u 0,6 % pacientov v ramene s placebom.

Meta-analýza 15 klinických štúdií s liečbou trvajúcou ≥ 12 týždňov, ktoré zahŕňali 7002 pacientov (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), bola vykonaná s cieľom systematicky posúdiť kardiovaskulárnu bezpečnosť CHAMPIXU. Štúdiá u pacientov so stabilným kardiovaskulárnym ochorením opísaným vyššie bola zahrnutá do meta-analýzy.

Kľúčová analýza kardiovaskulárnej bezpečnosti obsahovala výskyt a načasovanie kompozitného cieľa Závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), definovaného ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda. Tieto príhody zahrnuté do cieľa boli posudzované zaslepenou, nezávislou komisiou. Celkovo sa počas liečby objavilo iba malé množstvo závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod v štúdiách zahrnutých v meta-analýze (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Navyše sa objavilo malé množstvo závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod do 30 dní po liečbe (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozícia CHAMPIXU mala za následok mieru rizika závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod rovnajúcu sa 2,83 (95 % interval spoľahlivosti od 0,76 do 10,55 p = 0,12) pre pacientov počas liečby a 1,95 (95 % interval spoľahlivosti od 0,79 do 4,82, p = 0,15) pre pacientov do 30 dní po liečbe. Toto sú ekvivalenty k odhadovanému zvýšeniu o 6,5 závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod a 6,3 závažnejších kardiovaskulárných nežiaducich príhod na 1000 patientskych rokov, podľa expozície v uvedenom poradí. Miera rizika

závažnejších kardiovaskulárnych nežiaducich príhod bola vyššia u pacientov s dodatočným kardiovaskulárnym rizikom navyše k fajčeniu v porovnaní s pacientami bez kardiovaskulárnych rizikových faktorov iných ako fajčenie. V metaanalýze boli prítomné podobné miery mortality z akejkoľvek príčiny (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulárnej mortality (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) v ramene so CHAMPIXOM v porovnaní s placebovým ramenom.

Štúdia hodnotiaca kardiovaskulárnu bezpečnosť u jedincov s a bez psychiatrickej poruchy v anamnéze
Kardiovaskulárna (KV) bezpečnosť CHAMPIXu sa vyhodnotila v štúdiu u jedincov s anamnézou psychiatrickej poruchy a bez nej (pôvodná štúdia; pozri časť 5.1 - *Neuropsychiatrická bezpečnosť*) a v jej predĺžení bez liečby, v štúdiu hodnotiacej kardiovaskulárnu bezpečnosť, do ktorej bolo zaradených 4 595 zo 6 293 jedincov, ktoré dokončili pôvodnú štúdiu (N = 8 058), boli títo jedinci sledovaní až do 52. týždňa. Zo všetkých jedincov liečených v pôvodnej štúdiu malo 1 749 (21,7 %) stredné KV riziko a 644 (8,0 %) malo vysoké KV riziko definované podľa Framinghamovho skóre.

Primárnym koncovým KV ukazovateľom bol čas do závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej príhody (major adverse cardiovascular events - MACE) definovanej ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda počas liečby. Úmrtia a kardiovaskulárne príhody boli posudzované zaslepenou, nezávislou komisiou.

V nasledujúcej tabuľke je uvedená incidencia závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE) a pomer rizika vs placebo pre všetky liečebné skupiny počas liečby a kumulované, t.j. počas liečby plus 30 dní a až do konca štúdie.

	CHAMPIX N = 2 016	Bupropión N = 2 006	NRT N = 2 022	Placebo N = 2 014
Počas liečby				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Počas liečby plus 30 dní				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Do konca štúdie				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Miera rizika (95 % CI) vs placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Používanie CHAMPIXu, bupropiónu a náhradnej nikotínovej liečby (nicotine replacement therapy - NRT) nebolo spojené so zvýšeným rizikom KV nežiaducich príhod u fajčiarov liečených až 12 týždňov a sledovaných až 1 rok v porovnaní s placebom, aj keď vzhľadom na relatívne nízky počet celkových príhod sa spojitost' nedá úplne vylúčiť.

Pacienti s miernou až stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)
Účinnosť a bezpečnosť CHAMPIXU (1 mg dvakrát denne) pri odvykaní od fajčenia u pacientov s miernou až stredne závažnou CHOCHP sa preukázala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu. V tejto štúdiu trvajúcej 52 týždňov pacienti dostávali liečbu 12 týždňov, potom nasledovala 40-týždňová fáza sledovania bez liečby. Primárnym cieľom štúdie bol počet pacientov, ktorí vytrvali 4 týždne bez fajčenia (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) potvrdený vyšetrením oxidu uhoľnatého (CO) v 9. až 12. týždni štúdie a kľúčovým sekundárnym cieľom bol podiel trvalo abstínujúcich (Continuous Abstinence, CA) v 9. až 52. týždni. Bezpečnostný profil vareniklínu bol porovnateľný s tým, čo bolo hlásené v iných štúdiách u bežnej populácie,

vrátane pľúcnej bezpečnosti. Výsledky 4-týždňovej CQR (v 9. až 12. týždni) a podielu CA (v 9. až 52. týždni) sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

Štúdia u jedincov s veľkou depresívnou poruchou v anamnéze

Účinnosť vareniklínu bola potvrdená v randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 525 pacientmi, ktorí trpeli veľkou depresívnou poruchou počas posledných dvoch rokov alebo boli aktuálne stabilne liečení. Miery odvykania v tejto populácii boli podobné tým, ktoré boli hlásené v celkovej populácii. V skupine liečenej vareniklínom medzi týždňami 9-12 bola trvalá miera abstinencie 35,9 % oproti 15,6 % v skupine liečenej placebom (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a medzi týždňami 9 - 52 bola 20,3 % oproti 10,4 % v tomto poradí (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Najčastejšie nežiaduce príhody ($\geq 10\%$) u jedincov užívajúcich vareniklín boli nauzea (27,0 % oproti 10,4 % pri placebe), bolesť hlavy (16,8 % oproti 11,2 %), abnormálne sny (11,3 % oproti 8,2 %), nespavosť (10,9 % oproti 4,8 %) a iritabilita (10,9 % oproti 8,2%). Počas štúdie sa nezaznamenali žiadne rozdiely medzi skupinami liečenými vareniklínom a placebom merané psychiatrickou škálou ani celkové zhoršenie depresie alebo iných psychiatrických príznakov u týchto liečených skupín.

Štúdia u jedincov so stabilnou schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou

Bezpečnosť a tolerabilita vareniklínu sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdií u 128 fajčiarov so stabilnou schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou s antipsychotickou liečbou, randomizovaných v pomere 2:1 na vareniklín (1 mg dvakrát denne) alebo placebo počas 12 týždňov s následným 12-týždňovým sledovaním bez liečby.

Najčastejšie nežiaduce príhody u osôb užívajúcich vareniklín boli nauzea (23,8 % oproti 14,0 % pri placebe), bolesť hlavy (10,7 % oproti 18,6 % pri placebe) a vracanie (10,7 % oproti 9,3 % pri placebe). Spomedzi hlásených neuropsychiatrických nežiaducich príhod bola insomniá jedinou príhodou hlásenou v ktorejkoľvek skupine u $\geq 5\%$ osôb s vyšším výskytom v skupine s vareniklínom oproti placebu (9,5 % oproti 4,7 %).

Celkovo sa nezaznamenalo zhoršenie schizofrénie merané psychiatrickou škálou ani u jednej liečenej skupiny a nezistili sa ani žiadne celkové zmeny extrapyramidových prejavov. V skupine s vareniklínom v porovnaní s placebom hlásil vyšší podiel osôb samovražedné myšlienky alebo správanie pred zaradením do štúdie (v celoživotnej anamnéze) a po skončení obdobia aktívnej liečby (na 33. až 85. deň po poslednej dávke liečby). Počas obdobia aktívnej liečby bola incidencia príhod súvisiacich so samovraždou podobná u osôb liečených vareniklínom a osôb liečených placebom (11 oproti 9,3 % v uvedenom poradí). Percento osôb s príhodami súvisiacimi so samovraždou vo fáze aktívnej liečby v porovnaní s postliečebnou fázou sa nezmenilo v skupine s vareniklínom; v placebovej skupine bolo v postliečebnej fáze toto percento nižšie. Hoci sa nezaznamenali dokonané samovraždy, zistil sa jeden pokus o samovraždu u osoby liečenej vareniklínom, ktorej celoživotná anamnéza zahŕňala niekoľko podobných pokusov. Obmedzené údaje dostupné z jednej štúdie s ukončením fajčenia nie sú dostatočné na to, aby umožnili urobiť definitívne závery o bezpečnosti u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou.

Neuropsychiatrická bezpečnostná štúdia u jedincov s psychiatrickými poruchami v anamnéze a bez nich

Vareniklín sa vyhodnocoval v randomizovanej, dvojito zaslepenej aktívnej a placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahŕňala osoby s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N=4074) a osoby bez psychiatrickej poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N=3984). Osoby vo veku 18 až 75 rokov, ktoré fajčili 10 alebo viac cigariet denne, sa náhodne rozdelili v pomere 1:1:1:1 do štyroch skupín, pričom prvá užívala vareniklín 1 mg dvakrát denne, druhá užívala bupropión SR

150 mg dvakrát denne, tretia používala náhradnú nikotínovú liečbu (NRT) vo forme náplasti 21 mg/deň s postupným znižovaním dávky a štvrtá skupina užívala placebo. Terapia trvala 12 týždňov a potom nasledovalo ďalších 12 týždňov sledovania po ukončení liečby.

Primárnym bezpečnostným cieľom bol kompozit nasledujúcich neuropsychiatrických (NPS) nežiaducich udalostí: závažné prípady úzkosti, depresie, pocitu nenormálnosti alebo nepriateľstva a/alebo stredne závažné alebo závažné prípady rozrušenia, agresie, preludov, halucinácií, vražedných myšlienok, mánie, paniky, paranoje, psychózy, samovražedných myšlienok, samovražedného správania alebo dokonanej samovraždy.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené pomery kompozitného primárneho cieľa pre NPS nežiaduce udalosti podľa terapeutickú skupiny a rozdiely v rizikách (RDs) (95% CI) v porovnaní s placebom v **nepsychiatrickej kohorte**.

Okrem toho tabuľka uvádza podmnožinu kompozitného cieľa NPS nežiaducich udalostí (AE) so závažnou intenzitou:

	Nepsychiatrická kohorta N=3984			
	Vareniklín	Bupropión	NRT	Placebo
Počet liečených pacientov	990	989	1006	999
Kompozitný primárny NPS AE cieľ n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Kompozitný cieľ NPS AE so závažnou intenzitou n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežiaduca udalosť; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Pomery udalostí v kompozitnom ciele boli nízke vo všetkých terapeutických skupinách a pre každú z aktívnych terapií boli podobné alebo nižšie ako pre placebo. Užívanie vareniklínu, bupropiónu a NRT sa v nepsychiatrickej kohorte nespájalo so signifikantne zvýšeným rizikom NPS nežiaducich udalostí v kompozitnom primárnom ciele v porovnaní s placebom (95% CI boli nižšie ako nula alebo zahŕňali nulu).

Percento osôb so samovražednými myšlienkami alebo so samovražedným správaním, na základe Kolumbijskej stupnice závažnosti samovražedného úmyslu (C-SSRS), bolo podobné vo vareniklínovej aj placebo skupine tak počas liečby, ako aj v neterapeutickom sledovacom období, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Nepsychiatrická kohorta N=3984			
	Vareniklín N=990 n (%)	Bupropión N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Počas terapie				
Počet vyhodnocovaných osôb	988	983	996	995
Samovražedné správanie/myšlienky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Samovražedné správanie	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Samovražedné	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)

myšlienky				
Počas sledovacieho obdobia				
Počet vyhodnocovaných osôb	807	816	800	805
Samovražedné správanie/myšlienky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Samovražedné správanie	0	1 (0,1)	0	0
Samovražedné myšlienky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Počas terapie došlo v nepsihiatrickej kohorte k jednej dokonanej samovražde a to u osoby liečenej placebom.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené pomery kompozitných cieľových NPS nežiaducich udalostí podľa terapeutických skupín a RDs (95% CI) v porovnaní s placebom v **psychiatrickej kohorte**. Uvedené sú aj jednotlivé zložky cieľa.

Okrem toho tabuľka uvádza podmnožinu kompozitného cieľa NPS nežiaducich udalostí (AE) so závažnou intenzitou:

	Psychiatrická kohorta N=4074			
	Vareniklín	Bupropión	NRT	Placebo
Počet liečených pacientov	1026	1017	1016	1015
Kompozitný NPS AE primárny cieľ, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) vs placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Zložky primárneho NPS AE cieľa n (%):				
Úzkosť ^a	5 (0,5)			
Depresia ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Pocit nenormálnosti ^a	0	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Nepriateľstvo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Rozrušenie ^b	25 (2,4)	0	0	0
Agresivita ^b	14 (1,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Preludy ^b	1 (0,1)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Halucinácie ^b	5 (0,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Vražedné myšlienky ^b	0	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mánia ^b	7 (0,7)	0	0	0
Panika ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoja ^b	1 (0,1)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Psychóza ^b	4 (0,4)	0	0	2 (0,2)
Samovražedné správanie ^b	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky ^b	5 (0,5)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Dokonaná samovražda ^b	0	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
		0	0	0
Kompozitný NPS AE cieľ so závažnou intenzitou n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE, nežiaduca udalosť; ^aStupeň = AE so závažnou intenzitou; ^bStupeň = AE so strednou a závažnou intenzitou; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

V psychiatrickej kohorte bolo nahlásených viac udalostí v každej terapeutickej skupine ako v nepsihiatrickej kohorte a incidencia udalostí bola v kompozitnom cieľi vyššia pre každú z aktívnych terapií ako pre placebo. Avšak užívanie vareniklínu, bupropiónu a NRT sa

v psychiatrickej kohorte nespájalo so signifikantne zvýšeným rizikom NPS nežiaducich udalostí v kompozitnom primárnom ciele v porovnaní s placebom (95 % CI boli nižšie ako nula alebo zahŕňali nulu).

V psychiatrickej kohorte bolo percento osôb so samovražednými myšlienkami alebo so samovražedným správaním, na základe Kolumbijskej stupnice závažnosti samovražedného úmyslu (C-SSRS), podobné vo vareniklínovej aj placebo skupine tak počas liečby, ako aj v neterapeutickom sledovacom období, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Psychiatrická kohorta N=4074			
	Vareniklín N=1026 n (%)	Bupropión N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Počas terapie				
Počet vyhodnocovaných osôb	1017	1012	1006	1006
Samovražedné správanie/myšlienky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Samovražedné správanie	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Samovražedné myšlienky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Počas sledovacieho obdobia				
Počet vyhodnocovaných osôb	833	836	824	791
Samovražedné správanie/myšlienky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Samovražedné správanie	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Samovražedné myšlienky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = Náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

V psychiatrickej kohorte nedošlo k žiadnej dokonanej samovražde.

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti u osôb liečených v tejto štúdii vareniklínom boli podobné s nežiaducimi udalosťami pozorovanými v štúdiách pred uvedením lieku na trh.

V oboch kohortách sa u osôb liečených vareniklínom preukázala štatistická superiorita abstinencie potvrdennej prostredníctvom CO počas 9. až 12. týždňa a počas 9. až 24. týždňa v porovnaní s osobami liečenými bupropiónom, nikotínovou náplasťou alebo placebom (pozri, prosím, nižšie uvedenú tabuľku).

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklín	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropión	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Porovnania terapií: Pomer pravdepodobností (95% CI), p hodnota		
Vareniklín vs placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropión vs placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
NRT vs placebo	2,30 (1,83; 2,90) , P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55) , P<0,0001
Vareniklín vs bupropión	1,77 (1,46; 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14) , P<0,0001
Vareniklín vs NRT	1,74 (1,43; 2,10) , P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99) , P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklín	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropión	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Porovnanie terapií: Pomer pravdepodobností (95% CI), p hodnota		
Vareniklín vs placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29) , P<0,0001
Bupropión vs placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36) , P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklín vs bupropión	1,49 (1,20; 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklín vs NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA = kontinuálna abstinencia; CI = interval spoľahlivosti; NRT = náhradná nikotínová liečba vo forme náplasti

Meta-analýzy a pozorovacie štúdie neuropsychiatrickej bezpečnosti

Analýzy údajov z klinických skúšaní nepotvrdili zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických udalostí pri užívaní vareniklínu v porovnaní s placebom. Okrem toho nezávislé pozorovacie štúdie nepodporili zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických udalostí u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy) alebo bupropión.

Prerušenie liečby

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 11,4 % pre vareniklín oproti 9,7 % pre placebo. V tejto skupine bol podiel prerušení liečby kvôli najčastejším nežiaducim reakciám u pacientov liečených vareniklínom nasledovný: nauzea (2,7 % vs. 0,6 % pre placebo), bolesť hlavy (0,6 % vs. 1,0 % pre placebo), nespavosť (1,3 % vs. 1,2 % pre placebo) a abnormálne sny (0,2 % vs. 0,2 % pre placebo).

Analýzy klinických skúšaní:

Meta-analýza 5 randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s 1 907 pacientmi (1 130 vareniklín a 777 placebo) bola vykonaná s cieľom posúdiť samovražedné myšlienky a správanie hlásené podľa hodnotiacej škály Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Táto meta-analýza zahŕňala jedno klinické skúšanie (N = 127) u pacientov s anamnézou schizofrénie alebo schizoafektívnej poruchy a ďalšie klinické skúšanie (N = 525) u pacientov s anamnézou depresie. Výsledky nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu samovražedných myšlienok a/alebo samovražedného správania u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, ako znázorňuje tabuľka nižšie. Z 55 pacientov, ktorí hlásili samovražedné myšlienky alebo správanie, bolo 48 (24 vareniklín, 24 placebo) z dvoch klinických skúšaní, do ktorých boli zaradení pacienti s anamnézou schizofrénie/schizoafektívnej poruchy alebo depresie. Len niekoľko pacientov hlásilo tieto udalosti v ostatných troch klinických skúšaní (4 vareniklín, 3 placebo).

Počet pacientov a pomer rizika samovražedných myšlienok a/alebo samovražedného správania hlásených podľa hodnotiacej škály C-SSRS z meta-analýzy 5 klinických skúšaní porovnávajúcich vareniklín a placebo:

	Vareniklín (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti so samovražednými myšlienkami a/alebo samovražedným správaním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expozície patientskych rokov	325	217
Pomer rizika # (RR – Risk Ratio; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Z týchto pacientov hlásil jeden pacient v každom liečebnom ramene samovražedné správanie

** Pacienti s výskytom udalostí do 30 dní po liečbe; % nie sú vážené štúdiou

RR pri miere výskytu počas 100 patientských rokov

Meta-analýza 18 dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola vykonaná s cieľom posúdiť neuropsychiatrickú bezpečnosť vareniklínu. Tieto skúšania zahŕňali 5 skúšaní opísaných vyššie, ktoré používali hodnotiacu škálu C-SSRS, a celkovo 8 521 pacientov (5 072 vareniklín, 3 449 placebo), z ktorých niekoľko s psychiatrickými ochoreniami. Výsledky preukázali podobný výskyt kombinovaných neuropsychiatrických nežiaducich udalostí iných ako poruchy spánku u pacientov liečených vareniklínom ako u pacientov liečených placebom s pomerom rizika (Risk Ratio – RR) 1,01 (95 % CI: 0,89 – 1,15). Zhromaždené údaje z týchto 18 klinických skúšaní preukázali podobnú mieru výskytu jednotlivých kategórií psychiatrických udalostí u pacientov liečených vareniklínom ako u pacientov liečených placebom. Tabuľka nižšie opisuje najčastejšie ($\geq 1\%$) hlásené kategórie nežiaducich udalostí súvisiacich s psychiatrickou bezpečnosťou iných ako poruchy spánku.

Psychiatrické nežiaduce udalosti vyskytujúce sa u $\geq 1\%$ pacientov zo zhromaždených údajov z 18 klinických skúšaní:

	Vareniklín (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a symptómy	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresívne poruchy a výkyvy	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a výkyvy nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* Neklasifikované inde (NEC – Not Elsewhere Classified)

Počet (percento) zodpovedá počtu pacientov, ktorí hlásili výskyt udalosti

Pozorovacie štúdie

Štyri pozorovacie štúdie, pričom každá zahŕňala 10 000 až 30 000 používateľov vareniklínu v upravených analýzách, porovnávali riziko závažných neuropsychiatrických udalostí vrátane hospitalizácií v dôsledku neuropsychiatrických udalostí a fatálneho a nefatálneho samopoškodzovania u pacientov liečených vareniklínom v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy) alebo bupropión. Všetky štúdie boli retrospektívne kohortové štúdie a zahŕňali pacientov s psychiatrickou anamnézou alebo bez nej. Všetky štúdie používali štatistické metódy na kontrolu pridružených faktorov vrátane preferenčného predpisovania vareniklínu zdravším pacientom, aj keď existuje možnosť reziduálnych pridružených faktorov.

Dve štúdie nezistili žiadny rozdiel v riziku hospitalizácií z dôvodu neuropsychiatrických udalostí medzi používateľmi vareniklínu a používateľmi nikotínových náplastí (pomer rizík [HR – Hazard ratio] 1,14; 95 % interval spoľahlivosti [CI – Confidence interval]: 0,56 – 2,34 v prvej štúdii a 0,76; 95 % CI: 0,40 – 1,46 v druhej štúdii). Schopnosť rozpoznať rozdiely v týchto dvoch štúdiách bola obmedzená. Tretia štúdia nezaznamenala žiadny rozdiel v riziku psychiatrických nežiaducich udalostí diagnostikovaných počas návštevy lekárskej pohotovosti alebo hospitalizácie pacienta v nemocnici medzi používateľmi vareniklínu a bupropiónu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55 – 1,30). Na základe hlásení po uvedení lieku na trh bupropión môže byť spájaný s neuropsychiatrickými nežiaducimi udalosťami.

Štvrtá štúdia nepotvrdila zvýšené riziko fatálneho alebo nefatálneho samopoškodzovania (HR 0,88; 95 % CI: 0,52 – 1,49) u pacientov, ktorým bol predpísaný vareniklín v porovnaní s pacientmi, ktorým bola predpísaná náhradná nikotínová liečba (NRT – Nicotine Replacement Therapy). Výskyt zistených samovrážd bol zriedkavý počas troch mesiacov potom, ako pacienti začali liečbu s ktorýmkoľvek liekom (dva prípady z 31 260 používateľov vareniklínu a šesť prípadov z 81 545 z používateľov náhradnej nikotínovej liečby).

Kohortová štúdia gravidity

Populačná kohortová štúdia porovnávala deti vystavené CHAMPIXu *in utero* (N = 335) s deťmi narodenými matkám, ktoré počas tehotenstva fajčili (N = 78 412), a deťmi, ktoré sa narodili

nefajčiarkam (N = 806 438). V tejto štúdií mali deti vystavené CHAMPIXu *in utero* v porovnaní s deťmi narodenými matkám, ktoré počas tehotenstva fajčili, nižšiu mieru vrodených malformácií (3,6% vs 4,3%), narodenia mŕtveho plodu (0,3 % vs 0,5 %), predčasného pôrodu (7,5 % vs 7,9 %), malej veľkosti vzhľadom na svoj gestačný vek (12,5 % vs 17,1 %) a predčasného prerhnutia membrány (3,6 % vs 5,4 %).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť vareniklínu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 312 pacientmi vo veku 12 až 19 rokov, ktorí fajčili priemerne aspoň 5 cigariet denne počas 30 dní pred náborom a mali skóre aspoň 4 na stupnici závislosti od nikotínu vo Fagerstromovom teste. Pacienti boli stratifikovaní podľa veku (12 – 16 rokov a 17 – 19 rokov) a podľa telesnej hmotnosti (≤ 55 kg a > 55 kg). Po dvojtýždňovej titrácii pacienti, ktorí boli randomizovaní na vareniklín a mali telesnú hmotnosť > 55 kg, dostávali 1 mg dvakrát denne (skupina s vysokou dávkou) alebo 0,5 mg dvakrát denne (skupina s nízkou dávkou), zatiaľ čo pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 55 kg dostávali 0,5 mg dvakrát denne (skupina s vysokou dávkou) alebo 0,5 mg jedenkrát denne (skupina s nízkou dávkou). Pacienti sa liečili 12 týždňov a potom nasledovalo 40-týždňové obdobie bez liečby spolu s poradenstvom primeraným veku počas celej štúdie.

V nasledujúcej tabuľke z vyššie spomínanej pediatrickej štúdie je uvedené porovnanie miery kontinuálnej abstinencie (CAR) od 9. do 12. týždňa overené testom kotinínu v moči pre celý analyzovaný súbor celkovej populácie štúdie a pre populáciu vo veku 12 – 17 rokov.

CAR 9 – 12 (%)	Celkovo n/N (%)	12 až 17-roční n/N (%)
Vysoká dávka vareniklínu	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Nízka dávka vareniklínu	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Porovnanie liečby	Pomer pravdepodobností pre CAR 9 – 12 (95 % IS) [p-hodnota]	
Vysoká dávka vareniklínu vs placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Nízka dávka vareniklínu vs placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Táto p-hodnota sa nepovažuje za štatisticky významnú. Vopred špecifikované štatistické testovacie postupy sa ukončili potom ako sa preukázalo, že porovnanie liečby vysokou dávkou vareniklínu a liečby placebom v celkovej štúdií nedosiahlo štatistickú významnosť.

IS = interval spoľahlivosti; N = počet randomizovaných osôb; n = počet osôb, ktoré pri každej návšteve od 9. do 12. týždňa (vrátane) hlásili, že nefajčia a nepoužívajú iné nikotín obsahujúce produkty od poslednej návštevy/posledného kontaktu (dotazník o používaní nikotínu – „Nicotine Use Inventory“) a na ktorejkoľvek z týchto návštev sa testom kotinínu v moči potvrdilo, že prestali fajčiť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie vareniklínu sa zvyčajne dosiahnu do 3 až 4 hodín po perorálnom podaní. Po viacnásobnom perorálnom podávaní zdravým dobrovoľníkom sa podmienky rovnovážneho stavu dosiahli do 4 dní. Po perorálnom podaní je absorpcia prakticky úplná, s vysokou systémovou dostupnosťou. Perorálnu biologickú dostupnosť vareniklínu neovplyvňuje jedlo ani denná doba podania.

Distribúcia

Vareniklín preniká do tkanív, vrátane mozgu. Zdanlivý distribučný objem činil v rovnovážnom stave v priemere 415 litrov (% CV = 50). Vareniklín sa v malej miere viaže na bielkoviny plazmy (≤ 20 %), nezávisle od veku a funkcie obličiek. U hlodavcov prestupuje vareniklín cez placentu a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Vareniklín sa v minimálnej miere metabolizuje, 92 % sa vylučuje v nezmenenej forme do moču, menej ako 10 % vo forme metabolitov. Nepatrné množstvo metabolitov v moči zahŕňa N-karbamoylglukuronid vareniklínu a hydroxyvareniklín. V krvnom obehu predstavuje vareniklín 91 % látky vzťahujúcej sa k podanému lieku. Nepatrné množstvo metabolitov v krvnom obehu zahŕňa N-karbamoylglukuronid vareniklínu a N-glukozylvareniklín.

Štúdie *in vitro* dokazujú, že vareniklín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 ($IC_{50} > 6\,400$ ng/ml). Enzýmy P450 testované z hľadiska inhibície boli: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Na ľudských hepatocytoch *in vitro* sa tiež preukázalo, že vareniklín neindukuje aktivitu enzýmov 1A2 a 3A4 cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by vareniklín menil farmakokinetiku látok, ktoré sú primárne metabolizované enzýmami cytochrómu P450.

Eliminácia

Eliminačný polčas vareniklínu je približne 24 hodín. Eliminácia obličkami sa deje primárne glomerulárnou filtráciou, spolu s aktívnou tubulárnou sekréciou pomocou organického kationového nosiča, OCT2 (pozri časť 4.5).

Linearita/nelinearita

Vareniklín vykazuje lineárnu kinetiku, keď sa podáva jednorazovo (0,1 mg až 3 mg) alebo v opakovaných dávkach 1 mg až 3 mg denne.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Ako sa ukázalo v špecifických farmakokinetických štúdiách a populačných farmakokinetických analýzach, neexistujú klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vareniklínu, čo sa týka veku, rasy, pohlavia, fajčenia alebo súčasného podávania iných liekov.

Porucha funkcie pečene

Keďže sa vareniklín v pečeni signifikantne nemetabolizuje, farmakokinetika vareniklínu by nemala byť ovplyvnená u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika vareniklínu sa nemenila u pacientov s ľahkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min a ≤ 80 ml/min). U pacientov so stredným stupňom poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) sa expozícia vareniklínu zvýšila 1,5-násobne v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 80 ml/min). U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa expozícia vareniklínu zvýšila 2,1-násobne. U pacientov s ochorením funkcie obličiek v terminálnom štádiu (end-stage-renal disease, ESRD) sa vareniklín účinne odstránil hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Farmakokinetika vareniklínu u starších pacientov s normálnou funkciou obličiek (vo veku 65 až 75 rokov) je podobná ako u mladších dospelých jedincov (pozri časť 4.2). Údaje týkajúce sa starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek pozri v časti 4.2.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii vo veku 12 až 17 rokov (vrátane) bola sledovaná farmakokinetika vareniklínu pri jednotlivom podaní a viacnásobných dávkach a bola približne proporcionálna dávke v rozsahu študovaných dávok 0,5 mg až 2 mg denne. Rovnovážne systémové expozície u dospievajúcich s hmotnosťou > 55 kg, vyšetrené prostredníctvom AUC (0-24), boli porovnateľné s tými, ktoré boli zistené pre populáciu dospelých pri rovnakej dávke. Ak bola podávaná dávka 0,5 mg dvakrát denne, rovnovážna denná expozícia vareniklínu bola, v priemere vyššia (o približne 40 %) u dospievajúcich

s hmotnosťou ≤ 55 kg v porovnaní s tou, ktorá bola zistená u dospeljej populácie. CHAMPIX sa neodporúča u pediatrických pacientov, pretože jeho účinnosť nebola v tejto populácii preukázaná (pozri časti 4.2 a 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, fertility a embryu-fetálneho vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkaních samcov, ktorým sa 2 roky podával vareniklín, sa v závislosti od dávky pozoroval zvýšený výskyt hibernómu (tumor vychádzajúci z hnedého tukového tkaniva). U potomkov gravidných potkaních samíc liečených vareniklínom sa zaznamenal pokles fertility a zvýšenie poplašnej reakcie na zvukový podnet (pozri časť 4.6). Tieto účinky sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické údaje naznačujú, že vareniklín má posilňujúce vlastnosti, i keď slabšie ako nikotín. V klinických štúdiách u ľudí vareniklín preukázal nízky potenciál abúzu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tabliet

0,5 mg a 1 mg tablety
mikrokryštalická celulóza
hydrogénfosforečnan vápenatý bezvodý
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát

Filmový obal

0,5 mg tableta
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
triacetín

1 mg tableta
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
makrogol 400
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia na úvodnú liečbu

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane obsahujúce 1 priehľadný blister s 11 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami a druhý priehľadný blister so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami, v teplom zatavenej papierovej skladačke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane obsahujúce 1 priehľadný blister s 11 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami a druhý priehľadný blister obsahujúci 14 x 1 mg filmom obalených tabliet v papierovej škatuľke.

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane obsahujúce 1 priehľadný blister s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami a 1 priehľadný blister s 28 alebo 2 priehľadnými blistrami so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami, v teplom zatavenej papierovej skladačke.

Jeden vonkajší obal obsahujúci:

PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane obsahujúce jeden priehľadný blister s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami a 1 priehľadný blister s 28 alebo 2 priehľadnými blistrami so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami, v jednej teplom zatavenej papierovej skladačke a PCTFE/PVC blistre s hliníkovou fóliou na zadnej strane vo dvoch teplom zatavených papierových skladačkách, z ktorých každá obsahuje 56 x 1 mg filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Balenia na úvodnú liečbu:

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/025

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2006
Dátum posledného predĺženia: 29. júna 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na udržiavaciu liečbu

Teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca buď 2 alebo 4 blistrové balenia so 14 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu alebo 2 blistrové balenia s 28 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na udržiavaciu liečbu obsahuje
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
čísla 1 až 14
čísla 1 až 28
slnko ako symbol
mesiac ako symbol

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajte neporušené.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CHAMPIX 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie so 14 x 0,5 mg a 28 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 0,5 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na udržiavaciu liečbu

Teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca buď 2 alebo 4 blistrové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu alebo 2 blistrové balenia s 28 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na udržiavaciu liečbu obsahuje
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
čísla 1 až 14
čísla 1 až 28
slnko ako symbol
mesiac ako symbol

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajte neporušené.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CHAMPIX 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie so 14 x 1 mg a 28 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 1,0 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na udržiavaciu liečbu

Papierová škatuľka obsahujúca 2 blistrové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu alebo 4 blistrové balenia so 14 x 1,0 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu alebo 8 blistrových balení so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu alebo 10 blistrových balení so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet
140 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CHAMPIX 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

slnko ako symbol
mesiac ako symbol

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na 2-týždňovú úvodnú liečbu

Teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca 1 blisterové balenie s 11 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu a 1 blisterové balenie so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg alebo 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na úvodnú liečbu obsahuje
Filmom obalené tablety
11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Začnite 1. dňom

Deň, kedy prestanete fajčiť, má byť zvyčajne medzi 8. a 14. dňom.

Ak chcete prestať fajčiť postupne, prečítajte si pokyny na dávkovanie v písomnej informácii pre používateľa.

1. týždeň

2. týždeň

čísla 1 až 14

slnko ako symbol

mesiac ako symbol

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajte neporušené.

Neobsahuje tabletu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DĀTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NĀZOV A ADRESA DRŽITEĀA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĀA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie s 11 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 0,5 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na úvodnú liečbu

Papierová škatuľka obsahujúca 1 blisterové balenie s 11 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu a 1 blisterové balenie so 14 x 1,0 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg alebo 1 mg vareniklínu (ako tartrát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie s 11 x 0,5 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 0,5 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

slnko ako symbol
mesiac ako symbol

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

slnko ako symbol
mesiac ako symbol

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na 4-týždňovú úvodnú liečbu

Teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca 1 blisterové balenie s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu a 1 blisterové balenie s 28 alebo 2 blisterovými baleniami so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg alebo 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na 4-týždňovú úvodnú liečbu obsahuje:

11 x 0,5 mg filmom obalené tablety

a

42 x 1 mg filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Začnite 1. dňom

Deň, kedy prestanete fajčiť, má byť zvyčajne medzi 8. a 14. dňom.

Ak chcete prestať fajčiť postupne, prečítajte si pokyny na dávkovanie v písomnej informácii pre používateľa.

1. týždeň

2. – 4. týždeň

čísla 1 až 28

slnko ako symbol

mesiac ako symbol

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajte neporušené.

Neobsahuje žiadne tablety.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Jedno blistrové balenie s 28 alebo 2 blistrovými baleniami so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie na úvodnú 12-týždňovú liečbu

Jedna vonkajšia papierová škatuľka obsahujúca:

1 x teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalené tablety vareniklínu a 1 blisterové balenie s 28 alebo 2 blisterové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu a 2 x teplom zatavené papierové skladačky, z ktorých každá obsahuje 2 blisterové balenia s 28 alebo 4 blisterové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie.

Obsahuje blue box

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

filmom obalené tablety

vareniklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,5 mg alebo 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na úvodnú 12-týždňovú liečbu

obsahuje:

11 x 0,5 mg filmom obalených tabliet

a

154 x 1 mg filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Začnite 1. dňom

Deň, kedy prestanete fajčiť, má byť zvyčajne medzi 8. a 14. dňom.

Ak chcete prestať fajčiť postupne, prečítajte si pokyny na dávkovanie v písomnej informácii pre používateľa.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajte neporušené.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/025

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA

Balenie na úvodnú 4-týždňovú liečbu

Teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca 1 blisterové balenie s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu a 1 blisterové balenie s 28 alebo 2 blisterové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie.

Neobsahuje blue box

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,5 mg alebo 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na úvodnú 4-týždňovú liečbu obsahuje:

11 x 0,5 mg filmom obalených tabliet

a

42 x 1 mg filmom obalených tabliet

Nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Začnite 1. dňom

Deň, kedy prestanete fajčiť, má byť zvyčajne medzi 8. a 14. dňom.

Ak chcete prestať fajčiť postupne, prečítajte si pokyny na dávkovanie v písomnej informácii pre používateľa.

1. týždeň

2. až 4. týždeň

číslo 1 až 28

slnko ako symbol

mesiac ako symbol

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajúte neporušené.
Neobsahuje žiadne tablety

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/025

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Jedno blistrové balenie s 28 alebo 2 blistrové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA

Udržiavacie balenie

Teplom zatavená papierová skladačka obsahujúca 2 blistrové balenia s 28 alebo 4 blistrové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu – vnútorné a vonkajšie označenie

Neobsahuje blue box

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na udržiavaciu liečbu obsahuje
56 filmom obalených tabliet

Nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

čísla 1 až 14

čísla 1 až 28

slnko ako symbol

mesiac ako symbol

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

Balenie uchovávajte neporušené.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/025

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CHAMPIX 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Jedno blistrové balenie s 28 alebo 2 blistrové balenia so 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami vareniklínu, teplom zatavená papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
vareniklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie s fľaškou z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) na 56 x 0,5 mg filmom obalených tabliet vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CHAMPIX 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok na fľaške z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) na 56 x 0,5 mg filmom obalených tabliet vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 0,5 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Balenie s fľaškou z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) na 56 x 1 mg filmom obalených tabliet vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CHAMPIX 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok na fľaške z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) na 56 x 1 mg filmom obalených tabliet vareniklínu

1. NÁZOV LIEKU

CHAMPIX 1 mg
filmom obalené tablety
vareniklín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/360/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CHAMPIX 0,5 mg filmom obalené tablety

CHAMPIX 1 mg filmom obalené tablety

vareniklín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii dozviete:

1. Čo je CHAMPIX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CHAMPIX
3. Ako užívať CHAMPIX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CHAMPIX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CHAMPIX a na čo sa používa

CHAMPIX obsahuje liečivo vareniklín. CHAMPIX je liek, ktorý sa používa u dospelých na to, aby im pomohol prestať fajčiť.

CHAMPIX vám môže pomôcť zmierniť túžbu po cigarete a abstinenčné príznaky spojené s ukončením fajčenia.

CHAMPIX môže tiež znížiť potešenie z fajčenia, ak počas liečby fajčíte.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CHAMPIX

Neužívajte CHAMPIX

- ak ste alergický na vareniklín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať CHAMPIX, sa obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

U pacientov užívajúcich CHAMPIX sa hlásili prípady depresie, samovražedných myšlienok a správania a pokusov o samovraždu. Ak sa u vás počas užívania CHAMPIXU objaví nepokoj, depresívna nálada, zmeny v správaní, ktoré u vás, vašej rodiny alebo lekára vyvolávajú znepokojenie, alebo ak sa u vás objavia myšlienky na samovraždu a samovražedné správanie, prestaňte CHAMPIX užívať a okamžite kontaktujte vášho lekára, aby liečbu posúdil.

Následky ukončenia fajčenia

Zmeny vo vašom organizme, ku ktorým dochádza, keď prestanete fajčiť, či už pri liečbe CHAMPIXOM alebo bez nej, môžu meniť spôsob účinku iných liekov. Preto v niektorých prípadoch môže byť potrebné upraviť dávku. Ďalšie podrobnosti pozrite nižšie pod 'Iné lieky a CHAMPIX'.

U niektorých ľudí býva odvykanie od fajčenia s liečbou alebo bez liečby spojené so zvýšeným rizikom zmien v myslení alebo správaní, pocitov depresie a úzkosti a môže byť spojené so zhoršením psychiatrickej poruchy. Ak ste v minulosti mali psychiatrickú poruchu, musíte sa o tom porozprávať so svojím lekárom.

Srdcové príznaky

Predovšetkým u ľudí, ktorí už trpia kardiovaskulárnymi (srdcovo-cievny) problémami, boli hlásené nové alebo zhoršené problémy so srdcom alebo cievami. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké zmeny príznakov počas liečby CHAMPIXOM. Ak máte príznaky infarktu alebo cievnej mozgovej príhody, okamžite vyhľadajte rýchlu zdravotnú pomoc.

Epileptické záchvaty

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali záchvaty alebo máte epilepsiu predtým, ako začnete liečbu CHAMPIXOM. Niektorí ľudia hlásili záchvaty, počas užívania CHAMPIXU.

Reakcie z precitlivenosti

Okamžite prestaňte užívať CHAMPIX a povedzte o tom svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce prejavy a príznaky, ktoré môžu poukazovať na závažnú alergickú reakciu: opuch tváre, pier, jazyka, d'asien, hrdla alebo tela a/alebo problémy s dýchaním, sipot.

Kožné reakcie

Pri používaní CHAMPIXU boli hlásené kožné vyrážky, ktoré môžu byť život ohrozujúce (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém). Ak sa u vás objaví vyrážka alebo sa vaša pokožka začne olupovať, či na nej budú pľuzgiere, prestaňte užívať CHAMPIX a vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

CHAMPIX sa neodporúča používať u pediatrických pacientov, keďže jeho účinnosť nebola preukázaná.

Iné lieky a CHAMPIX

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V dôsledku ukončenia fajčenia, so CHAMPIXOM alebo bez neho, môže byť v niektorých prípadoch potrebné upraviť dávku iných liekov. Ide napríklad o teofylín (liek na liečbu dýchacích ťažkostí), warfarín (liek na zníženie zrážania krvi) a inzulín (liek na liečbu cukrovky). V prípade pochybností sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte závažné ochorenie obličiek, vyhnite sa užívaniu cimetidínu (liek používaný na žalúdočné problémy) súbežne so CHAMPIXOM, keďže to môže spôsobiť zvýšené hladiny CHAMPIXU v krvi.

Užívanie CHAMPIXU s inou liečbou na odvykanie od fajčenia

Pred užitím CHAMPIXU v kombinácii s inými liekmi na odvykanie od fajčenia sa poraďte so svojím lekárom.

CHAMPIX a jedlo a nápoje

Bolo zaznamenaných niekoľko hlásení zvýšeného intoxikačného účinku alkoholu u pacientov užívajúcich CHAMPIX.

Nie je však známe, či CHAMPIX skutočne zvyšuje intoxikáciu alkoholom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Užívanie CHAMPIXU počas tehotenstva sa neodporúča. Ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Aj keď to nebolo skúmané, CHAMPIX môže prechádzať do materského mlieka. Predtým, ako začnete užívať CHAMPIX, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CHAMPIX môže vyvolať závrat, ospalosť a prechodnú stratu vedomia. Nevedzte vozidlá, neobsluhujte zložité stroje, ani sa nevenujte potenciálne nebezpečným činnostiam, pokiaľ si nie ste istí, že tento liek neovplyvňuje vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti.

CHAMPIX obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CHAMPIX

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Prestať fajčiť sa vám podarí s väčšou pravdepodobnosťou, ak ste o tom sám vnútorne presvedčený. Váš lekár a lekárnik vám môžu poskytnúť radu, podporu a ďalšie informácie, aby vám pomohli zaistiť, že váš pokus odvyknúť si od fajčenia bude úspešný.

Predtým, ako začnete užívať CHAMPIX, musíte si zvyčajne určiť deň v druhom týždni liečby (medzi 8. a 14. dňom), kedy prestanete fajčiť. Ak nie ste ochotný alebo schopný stanoviť si tento deň v priebehu 2 týždňov, môžete si zvoliť vlastný dátum, kedy prestanete fajčiť, a to v priebehu 5 týždňov od začatia liečby. Tento dátum si zapíšte na obal lieku, aby ste naň nezabudli.

CHAMPIX sa dodáva ako biela tableta (0,5 mg) a svetlomodrá tableta (1 mg). Začnete bielou tabletou a potom zvyčajne prejdete na svetlomodrú tabletu. Návod na zvyčajné dávkovanie, ktoré máte dodržiavať od 1. dňa, si pozrite v tabuľke nižšie.

1. týždeň	Dávka
1. - 3. deň	Od 1. dňa až do 3. dňa máte užívať jednu bielu filmom obalenú tabletu CHAMPIX 0,5 mg raz denne
4. - 7. deň	Od 4. dňa až do 7. dňa máte užívať jednu bielu filmom obalenú tabletu CHAMPIX 0,5mg dvakrát denne, jednu tabletu ráno a jednu večer, a to každý deň približne v rovnakom čase

2. týždeň	Dávka
8. - 14. deň	Od 8. dňa až do 14. dňa máte užívať jednu svetlomodrú filmom obalenú tabletu CHAMPIX 1 mg dvakrát denne, jednu tabletu ráno a jednu večer, a to každý deň približne v rovnakom čase

3. - 12. týždeň	Dávka
15. deň - koniec liečby	Od 15. dňa až do konca liečby máte užívať jednu svetlomodrú filmom obalenú tabletu CHAMPIX 1 mg dvakrát denne, jednu tabletu ráno a jednu večer, a to každý deň približne v rovnakom čase

Ak ste po 12 týždňoch liečby prestali fajčiť, váš lekár vám môže odporučiť dodatočnú 12 týždňovú liečbu filmom obalenými tabletami CHAMPIX 1 mg dvakrát denne, aby sa zabránilo návratu k fajčeniu.

Ak nie ste schopný/schopná alebo ochotný/ochotná prestať fajčiť naraz, môžete obmedziť fajčenie počas prvých 12 týždňov liečby a na konci tohto obdobia liečby prestať fajčiť úplne. Potom pokračujte v užívaní filmom obalených tabliet CHAMPIX 1 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov s celkovou dĺžkou trvania liečby 24 týždňov.

Ak sa u vás objavia nežiaduce účinky, ktoré neviete tolerovať, váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom znížení vašej dávky na 0,5 mg dvakrát denne.

Ak máte problémy s obličkami, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať CHAMPIX. Môžete potrebovať nižšiu dávku.

CHAMPIX je na perorálne použitie (ústami).

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac CHAMPIXU, ako máte

Ak náhodou užijete viac CHAMPIXU, ako vám predpísal váš lekár, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice. Škatuľku s tabletami si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť CHAMPIX

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Dôležité je, aby ste CHAMPIX užívali pravidelne každý deň v rovnakom čase. Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je to 3 – 4 hodiny pred ďalšou dávkou, neužite vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať CHAMPIX

Klinické štúdie preukázali, že užívanie všetkých dávok vášho lieku v určenom čase a počas odporúčanej dĺžky liečby, ako je uvedené vyššie, zvýši vaše šance prestať fajčiť. Preto je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní CHAMPIXU podľa pokynov uvedených v tabuľke vyššie, pokiaľ vám lekár nenariadi, aby ste liečbu ukončili.

Pri liečbe odvykania od fajčenia môže byť riziko návratu k fajčeniu zvýšené v období bezprostredne nasledujúcom po ukončení liečby. Keď prestanete užívať CHAMPIX, môžete dočasne pociťovať zvýšenú podráždenosť, potrebu fajčiť, depresiu a/alebo poruchy spánku. Váš lekár môže rozhodnúť o postupnom znižovaní vašej dávky CHAMPIXU na konci liečby.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zanechanie fajčenia, s liečbou alebo bez liečby, môže spôsobiť rôzne príznaky. Tieto môžu zahŕňať zmeny nálady (ako pocit depresie, podráždenosti, sklamaní alebo úzkosti), nespavosť, poruchy koncentrácie, pokles srdcovej frekvencie a zvýšenú chuť do jedla alebo prírastok na hmotnosti.

Mali by ste si byť vedomý možného vývoja závažných neuropsychiatrických príznakov, ako sú rozrušenie, depresívna nálada alebo zmeny správania počas snahy o ukončenie fajčenia, či už s liečbou CHAMPIXOM alebo bez nej, a ak sa u vás takéto príznaky objavia, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Závažné vedľajšie účinky, buď s menej častou alebo zriedkavou frekvenciou výskytu, ktoré sa objavili u ľudí, ktorí sa pokúšali prestať fajčiť pomocou CHAMPIXU: epileptický záchvat, cievna mozgová príhoda, srdcový infarkt, samovražedné myšlienky, strata kontaktu s realitou a neschopnosť

posudzovať veci jasne (psychóza), zmeny myslenia alebo správania (ako agresivita a poruchy správania). Boli hlásené aj závažné kožné reakcie vrátane multiformného erytému (typ vyrážky) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (závažné ochorenie s tvorbou pľuzgierov na koži, ústach, okolo očí alebo genitálií) a závažné alergické reakcie vrátane angioedému (opuch tváre, úst alebo hrdla).

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- zápal v nose a hrdle, nezvyčajné sny, problémy so spánkom, bolesť hlavy
- nutkanie na vracanie

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- infekcie hrudníka, zápal prínosových dutín
- zvýšená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
- ospalosť, závraty, zmeny vo vnímaní chuti
- dýchavičnosť, kašeľ
- pálenie záhy, vracanie, zápcha, hnačka, pocit nafúknutia, bolesť brucha, bolesť zubov, tráviace ťažkosti, nadmerné vetry, sucho v ústach
- kožná vyrážka, svrbenie
- bolesť kĺbov, bolesť svalov, bolesť chrbta
- bolesť na hrudníku, únava

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- plesňová infekcia, vírusová infekcia
- pocit paniky, problémy s myslením, nepokoj, zmeny nálady, depresia, úzkosť, halucinácie, zmeny v sexuálnej túžbe
- záchvaty, tras, pocit spomalenia, znížená citlivosť na dotyk
- zápal spojoviek, bolesť v očiach
- zvonenie v ušiach
- angína, rýchly pulz, búšenie srdca, zrýchlená frekvencia srdca
- zvýšený krvný tlak, návaly tepla
- zápal v nose, zápal prínosových dutín a hrdla, kongescia nosa, hrdla a hrudníka, zachrípnutie, senná nádcha, škriabanie v hrdle, upchanie prínosových dutín, nadmerné množstvo hlienu z nosa spôsobujúce kašeľ, zvýšená tvorba hlienu v nose
- krv v stolici, podráždený žalúdok, zmeny vyprázdňovania čriev, grganie, vredy v ústach, bolesť ďasien
- začervenanie kože, akné, zvýšené potenie, nočné potenie
- svalové kŕče, bolesť v oblasti hrudnej steny
- nezvyčajne časté močenie, nočné močenie
- nadmerné menštruačné krvácanie
- nepríjemný pocit na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, horúčka, pocit slabosti alebo nepohodlia
- vysoká hladina cukru v krvi
- infarkt
- samovražedné myšlienky
- zmeny myslenia alebo správania (ako agresivita)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- nadmerný smäd
- pocit nepohodlia alebo nešťastia, pomalé myslenie
- mŕtvica
- zvýšené svalové napätie, poruchy reči, problémy s koordináciou, znížené vnímanie chuti, zmeny spánkového režimu

- poruchy videnia, zmeny sfarbenia očnej gule, rozšírené zrenice, precitlivosť na svetlo, krátkozrakosť, slzenie očí
- nepravidelný pulz alebo poruchy srdcového rytmu
- bolesť v hrdle, chrápanie
- krv vo zvratkoch, chorobné zmeny stolice, povlak na jazyku
- stuhnuté kĺby, bolesť v oblasti rebier
- cukor v moči, zvýšený objem moču a častejšie močenie
- výtok z pošvy, zmeny v sexuálnej spôsobilosti
- pocit chladu, cysta
- cukrovka
- námesačnosť
- strata kontaktu s realitou alebo neschopnosť posudzovať veci jasne (psychóza)
- poruchy správania
- závažné kožné reakcie vrátane multiformného erytému (typ vyrážky) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (závažné ochorenie s tvorbou pľuzgierov na koži, ústach, okolo očí alebo genitálií)
- závažné alergické reakcie vrátane angioedému (opuch tváre, úst alebo hrdla)

Neznáme:

- prechodná strata vedomia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CHAMPIX

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na zatavenej papierovej skladačke alebo papierovej škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blistre: uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Fľašky: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CHAMPIX obsahuje

- Liečivo je vareniklín.
- Každá 0,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg vareniklínu (ako tartrát).
- Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 1 mg vareniklínu (ako tartrát).
- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety - CHAMPIX 0,5 mg a 1 mg filmom obalené tablety
mikrokryštalická celulóza hydrogénfosforečnan vápenatý bezvodý sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „CHAMPIX obsahuje sodík“) koloidný oxid kremičitý bezvodý magnéziumstearát

Filmový obal tablety – CHAMPIX 0,5 mg filmom obalené tablety
hypromelóza oxid titaničitý (E171) makrogol 400 triacetín

Filmový obal tablety – CHAMPIX 1 mg filmom obalené tablety
hypromelóza oxid titaničitý (E171) makrogol 400 hlinitý lak indigokarmínu (E132) triacetín

Ako vyzerá CHAMPIX a obsah balenia

- CHAMPIX 0,5 mg filmom obalené tablety sú biele filmom obalené tablety v tvare kapsuly, označené “Pfizer“ a “CHX 0.5“
- CHAMPIX 1 mg filmom obalené tablety sú svetlomodré filmom obalené tablety v tvare kapsuly, označené “Pfizer“ a “CHX 1.0“

CHAMPIX je dostupný v nasledujúcich baleniach:

- Balenie na úvodnú liečbu obsahujúce 2 blistre; jeden priehľadný blister s 11 x CHAMPIX 0,5 mg filmom obalenými tabletami a 1 priehľadný blister so 14 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v zatavenej papierovej skladačke.
- Balenie na úvodnú liečbu obsahujúce 2 blistre; jeden priehľadný blister s 11 x CHAMPIX 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami a 1 priehľadný blister s 28 alebo 2 priehľadné blistre so 14 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v zatavenej papierovej skladačke.
- Balenie na úvodnú liečbu vo vonkajšej škatuľke obsahujúce 1 balenie s 1 priehľadným blistrom s 11 x CHAMPIX 0,5 mg a 14 x 1 mg filmom obalenými tabletami a 1 priehľadným blistrom s 28 alebo 2 priehľadné blistre so 14 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v zatavenej papierovej skladačke a 2 balenia, z ktorých každé obsahuje 2 priehľadné blistre s 28 alebo 4 priehľadné blistre so 14 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v zatavenej papierovej skladačke.
- Balenie na pokračovanie (udržiavaciu liečbu) obsahujúce 2 alebo 4 priehľadné blistre so 14 alebo 2 priehľadné blistre s 28 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v zatavenej papierovej skladačke.
- Balenia na pokračovanie (udržiavaciu liečbu) obsahujúce 2 alebo 4 priehľadné blistre so 14 alebo 2 priehľadné blistre s 28 x CHAMPIX 0,5 mg filmom obalenými tabletami v zatavenej papierovej skladačke.
- Balenie na úvodnú liečbu obsahujúce 2 blistre; 1 priehľadný blister s 11 x CHAMPIX 0,5 mg filmom obalenými tabletami a 1 priehľadný blister so 14 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v papierovej škatuľke.
- Balenia na pokračovanie (udržiavaciu liečbu) obsahujúce 2, 4, 8 alebo 10 priehľadných blistrov, každý so 14 x CHAMPIX 1 mg filmom obalenými tabletami v papierovej škatuľke.
- Balenie s bielou HDPE fľaškou so závitnicovým uzáverom s detskou poistkou a tesnením, v papierovej škatuľke, obsahujúce 56 x CHAMPIX 1 mg filmom obalených tabliet.
- Balenie s bielou HDPE fľaškou so závitnicovým uzáverom s detskou poistkou a tesnením, v papierovej škatuľke, obsahujúce 56 x CHAMPIX 0,5 mg filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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 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

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

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

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:

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