**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg warenikliny (w postaci winianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o wymiarach 4 mm x 8 mm.

Białe, dwuwypukłe tabletki o kształcie przypominającym kapsułkę, z napisem „*Pfizer*" wygrawerowanym na jednej stronie i „CHX 0.5" na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

CHAMPIX jest produktem leczniczym stosowanym w odzwyczajaniu się od palenia tytoniu u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Po zakończeniu trwającego tydzień okresu zwiększania dawki, prowadzonego według poniższego schematu, zaleca się stosowanie warenikliny w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

| | |
|---|---|
| Dni 1 – 3: | 0,5 mg raz na dobę |
| Dni 4 – 7: | 0,5 mg dwa razy na dobę |
| Dzień 8 – zakończenie leczenia: | 1 mg dwa razy na dobę |

Pacjent powinien wyznaczyć sobie termin zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie produktu CHAMPIX powinno zazwyczaj rozpocząć się 1 – 2 tygodnie przed tym terminem (patrz punkt 5.1). Pacjenci powinni przyjmować CHAMPIX przez 12 tygodni.

W przypadku pacjentów, którym udało się zaprzestać palenia tytoniu w ciągu 12 tygodni, można rozważyć zastosowanie dodatkowego 12-tygodniowego okresu leczenia produktem CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę w celu utrzymania abstynencji (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy nie są w stanie lub nie chcą zaprzestać palenia tytoniu od razu, można zastosować stopniowe odzwyczajanie od palenia tytoniu z użyciem produktu CHAMPIX. Pacjenci powinni ograniczyć palenie tytoniu w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia i zaprzestać palenia tytoniu do zakończenia tego okresu. Następnie pacjenci powinni w dalszym ciągu przyjmować produkt CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni, co daje łącznie 24 tygodnie leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci zmotywowani do zerwania z nałogiem, którym nie udało się zaprzestać palenia tytoniu podczas poprzedniego leczenia z zastosowaniem produktu CHAMPIX albo powrócili do nałogu po

leczeniu, mogą odnieść korzyści z kolejnej próby zaprzestania palenia tytoniu wspomaganej produktem leczniczym CHAMPIX (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy nie tolerują działań niepożądanych produktu CHAMPIX, można czasowo lub na stałe zmniejszyć dawkę leku do 0,5 mg dwa razy na dobę.

W leczeniu wspomagającym zaprzestania palenia tytoniu, ryzyko powrotu do nałogu jest zwiększone w okresie bezpośrednio po zakończeniu leczenia. U pacjentów z dużym ryzykiem powrotu do nałogu można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci w podeszłym wieku*
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 5.2). Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, lekarz przepisując tym osobom produkt CHAMPIX powinien wziąć pod uwagę wydolność ich nerek.

*Zaburzenia czynności nerek*
U pacjentów z lekkimi (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min i ≤ 80 ml/min) lub umiarkowanymi (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i ≤ 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, które nie są tolerowane przez pacjentów, dawkowanie można zmniejszyć do 1 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) zalecana dawka produktu CHAMPIX wynosi 1 mg raz na dobę. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę przez pierwsze 3 dni, a następnie dawkę należy zwiększyć do 1 mg raz na dobę. Produktu CHAMPIX nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*
Produkt CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wykazano jego skuteczności w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki CHAMPIX podawane są doustnie i należy połykać je w całości, popijając wodą. CHAMPIX można przyjmować niezależnie od posiłków.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skutki zaprzestania palenia tytoniu

Zmiany fizjologiczne dokonujące się wskutek zaprzestania palenia tytoniu osiągniętego wskutek stosowania produktu CHAMPIX lub bez jego stosowania, mogą zmieniać farmakokinetykę lub

farmakodynamikę niektórych produktów leczniczych, w konsekwencji konieczne może być zmodyfikowanie ich dawkowania (dotyczy to przykładowo teofiliny, warfaryny i insuliny). Ponieważ palenie tytoniu powoduje indukcję CYP1A2, zaprzestanie palenia może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu substratów izoenzymu CYP1A2.

Objawy neuropsychiatryczne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów próbujących zaprzestać palenia za pomocą produktu CHAMPIX zgłaszano zmiany w zachowaniu lub myśleniu, lęk, psychozy, zmiany nastroju, zachowania agresywne, depresję, myśli samobójcze, zachowania i próby samobójcze.

Przeprowadzono duże, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane substancją czynną i placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w celu porównania ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych celem zaprzestania palenia tytoniu, u których występowały w wywiadzie zaburzenia psychiczne oraz u pacjentów bez takich zaburzeń w wywiadzie. Wprowadzono u nich terapię antynikotynową z zastosowaniem warenikliny, bupropionu, nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) lub podawano im placebo. Pierwotny złożony punkt końcowy oceny bezpieczeństwa obejmował neuropsychiatryczne działania niepożądane, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Stosowanie warenikliny zarówno u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, jak i bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie nie było powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych neuropsychiatrycznych działań niepożądanych w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1 **Właściwości farmakodynamiczne** – *Badanie z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz pacjentów, u których takie zdarzenia nie występowały w przeszłości*).

Obniżenie nastroju, rzadko obejmujące myśli samobójcze i próbę samobójczą, może być objawem odstawienia nikotyny.

Lekarze powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów, którzy próbują zaprzestać palenia, niezależnie od tego, czy stosują oni terapię antynikotynową, czy też nie. W razie wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych podczas leczenia warenikliną pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem w celu przeprowadzenia ponownej oceny leczenia.

Zaburzenia psychiczne w wywiadzie

Zaprzestanie palenia z zastosowaniem farmakoterapii lub bez niej było powiązane z zaostrzeniem wcześniej istniejących chorób psychicznych (np. depresji).

Badania kliniczne produktu leczniczego CHAMPIX wspomagającego zaprzestanie palenia tytoniu dostarczyły danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym dotyczącym zaprzestania palenia, neuropsychiatryczne działania niepożądane zgłaszano częściej u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie w porównaniu do pacjentów, którzy nie mieli problemów z zaburzeniami psychicznymi w przeszłości, niezależnie od podjętego leczenia (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

Napady padaczkowe

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano wystąpienie napadów padaczkowych u pacjentów leczonych produktem CHAMPIX, u których w przeszłości występował lub nie występował napad padaczkowy. Produkt CHAMPIX należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z innymi chorobami, które potencjalnie obniżają próg drgawkowy.

Przerwanie stosowania leku

Odstawienie produktu CHAMPIX po zakończeniu leczenia czasami wiązało się z nasileniem drażliwości, naglącą potrzebą palenia tytoniu, stanami depresyjnymi i (lub) bezsennością. Objawy te dotyczyły do 3% leczonych pacjentów. Lekarz przepisujący produkt powinien poinformować odpowiednio pacjenta i omówić lub rozważyć potrzebę stopniowego zmniejszenia dawki.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Pacjentów, którzy stosują produkt CHAMPIX należy pouczyć, aby informowali swoich lekarzy o wystąpieniu nowych lub nasileniu istniejących zdarzeń sercowo-naczyniowych, i aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, niezwłocznie zgłosili się do oddziału pomocy medycznej (patrz punkt 5.1).

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów leczonych warenikliną zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy. Do objawów klinicznych należą: obrzęk twarzy, jamy ustnej (języka, warg i dziąseł), szyi (gardła i krtani) oraz kończyn. Rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego zagrażającego życiu, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej z powodu upośledzenia czynności oddechowej. Pacjenci, u których występują takie objawy, powinni przerwać leczenie warenikliną i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów przyjmujących wareniklinę zgłaszano również rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i rumienia wielopostaciowego. Ponieważ te reakcje skórne mogą zagrażać życiu, pacjenci powinni przerwać leczenie po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki lub reakcji skórnej i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie charakterystyki warenikliny oraz dotychczasowego doświadczenia klinicznego można stwierdzić, że CHAMPIX nie wchodzi w żadne istotne z klinicznego punktu widzenia interakcje z innymi lekami. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu CHAMPIX z wymienionymi niżej lekami nie zaleca się modyfikowania dawkowania żadnego z nich.

Badania *in vitro* wskazują na niskie prawdopodobieństwo wpływu warenikliny na farmakokinetykę związków chemicznych metabolizowanych głównie przez enzymy cytochromu P450.

Ponadto, ze względu na to, że mniej niż 10% warenikliny usuwane jest z organizmu w wyniku jej metabolizmu, jest mało prawdopodobne, aby substancje czynne wpływające na układ cytochromu P450 mogły wpływać na farmakokinetykę warenikliny (patrz punkt 5.2). Z tego też względu nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania produktu CHAMPIX.

Badania *in vitro* wskazują na to, iż wareniklina w stężeniach leczniczych nie hamuje u ludzi transportu nerkowego białek. Z tego też względu jest mało prawdopodobne, aby wareniklina w jakikolwiek sposób wpływała na substancje czynne, które usuwane są z organizmu na drodze wydzielania nerkowego (np. metformina – patrz niżej).

Metformina

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę metforminy. Metformina nie wpływała na farmakokinetykę warenikliny.

Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny i warenikliny zwiększało o 29% układową ekspozycję na wareniklinę z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego warenikliny. W przypadku jednoczesnego stosowania warenikliny i cymetydyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bądź lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy unikać jednoczesnego stosowania cymetydyny i warenikliny.

Digoksyna

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę digoksyny w stanie stacjonarnym.

Warfaryna

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę warfaryny. Wareniklina nie wpływała na czas protrombinowy (INR). Zaprzestanie palenia tytoniu może powodować zmiany w zakresie farmakokinetyki warfaryny (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące wszelkich potencjalnych interakcji między alkoholem i warenikliną. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki nasilenia odurzającego działania alkoholu u pacjentów leczonych warenikliną. Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a stosowaniem warenikliny.

Stosowanie z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu

*Bupropion*
Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę bupropionu w stanie stacjonarnym.

*Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ)*
Kiedy u palaczy tytoniu przez 12 dni stosowano jednocześnie wareniklinę i NTZ w postaci systemu transdermalnego, stwierdzano statystycznie znamienne zmniejszenie średniej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (średnio o 2,6 mmHg) mierzonego w ostatnim dniu badania. W badaniu tym częstość występowania nudności, bólów głowy, wymiotów, zawrotów głowy, niestrawności i zmęczenia była większa w przypadku jednoczesnego stosowania warenikliny i NTZ niż w przypadku stosowania samej NTZ.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu CHAMPIX w skojarzeniu z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania warenikliny u kobiet w okresie ciąży nie wykazały, aby wareniklina powodowała wady rozwojowe lub działała szkodliwie na płód/noworodka (patrz punkt 5.1).

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania warenikliny w okresie ciąży (patrz punkt 5.1).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wareniklina przenika do mleka ludzkiego. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że wareniklina przenika do mleka samic. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu CHAMPIX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu warenikliny na płodność.

Dane niekliniczne oparte na standardowych badaniach płodności samców i samic szczurów nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lek CHAMPIX może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
CHAMPIX może spowodować zawroty głowy, senność i krótkotrwałą utratę świadomości, a zatem może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn ani nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności do momentu stwierdzenia czy produkt leczniczy wpływa na ich zdolność do wykonywania tych działań.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaprzestanie palenia tytoniu wskutek stosowania leków lub bez ich stosowania związane jest z występowaniem różnorodnych objawów. U pacjentów próbujących odzwyczaić się od palenia tytoniu stwierdzano na przykład: nastrój dysforyczny lub depresyjny; bezsenność, drażliwość, frustrację lub gniew; lęk; trudności w skupieniu uwagi; niepokój psychoruchowy; zmniejszoną częstość akcji serca; wzmożone łaknienie lub zwiększenie masy ciała. W przeprowadzonych badaniach nad produktem CHAMPIX nie podejmowano – ani w zakresie konstrukcji owych badań, ani w zakresie analizy ich wyników – żadnych prób oddzielenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem badanego produktu leczniczego od tych prawdopodobnie związanych z odstawieniem nikotyny. Działania niepożądane ustalono na podstawie analizy danych pochodzących z badania fazy 2–3 przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i zaktualizowano o dane zebrane z 18 kontrolowanych placebo badań przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w których uczestniczyło w przybliżeniu 5 000 pacjentów leczonych warenikliną.

U pacjentów leczonych zalecaną dawką 1 mg dwa razy na dobę, którą stosowano po wstępnym okresie stopniowego zwiększania dawkowania, najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności

(28,6%). W większości przypadków nudności pojawiały się we wczesnym okresie leczenia, ich nasilenie było małe lub umiarkowane, i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie wszystkich działań niepożądanych, które wystąpiły z częstością większą niż wśród pacjentów przyjmujących placebo – działania te pogrupowano ze względu na klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania [bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 i <1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 i <1/100) i rzadko (≥ 1/10 000 i <1/1000)]. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono począwszy od najpoważniejszych.

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działania niepożądane** |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Bardzo często | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła |
| Często | Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych |
| Niezbyt często | Zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Rzadko | Zmniejszenie liczby płytek krwi |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Często | Zwiększenie masy ciała, zmniejszone łaknienie, zwiększone łaknienie |
| Niezbyt często | Hiperglikemia |
| Rzadko | Cukrzyca, wzmożone pragnienie |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Bardzo często | Niezwykłe marzenia senne, bezsenność |
| Niezbyt często | Myśli samobójcze, agresja, napady paniki, zaburzenia myślenia, niepokój psychoruchowy, zmiany nastroju, depresja*, lęk*, omamy*, wzmożenie libido, osłabienie libido |
| Rzadko | Psychoza, somnambulizm, zachowania anormalne, dysforia, spowolnienie procesów myślowych |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | Ból głowy |
| Często | Senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku |
| Niezbyt często | Napad padaczkowy, drżenie, ospałość, niedoczulica |
| Rzadko | Incydent sercowo-naczyniowy, wzmożone napięcie mięśniowe, dyzartria, zaburzenia koordynacji, osłabione czucie smaku, zaburzenia okołodobowego rytmu snu |
| Częstość nieznana | Krótkotrwała utrata świadomości |
| **Zaburzenia oka** | |
| Niezbyt często | Zapalenie spojówek, ból oka |
| Rzadko | Mroczki, przebarwienie twardówek, rozszerzenie źrenic, światłowstręt, krótkowzroczność, nadmierne łzawienie |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Niezbyt często | Szum w uszach |
| **Zaburzenia serca** | |
| Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, tachykardia, kołatanie serca, przyspieszenie akcji serca |
| Rzadko | Migotanie przedsionków, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, zmniejszenie amplitudy załamka T w elektrokardiogramie |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Niezbyt często | Zwiększenie ciśnienia tętniczego, uderzenia gorąca |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Często | Duszność, kaszel |
| Niezbyt często | Zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie i obrzęk błony |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
|---|---|
| | śluzowej układu oddechowego, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej zatok przynosowych, zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi, katar |
| Rzadko | Ból krtani, chrapanie |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | Nudności |
| Często | Refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, zaparcia, biegunka, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból zębów, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej |
| Niezbyt często | Obecność świeżej krwi w kale, zapalenie błony śluzowej żołądka, zmiany w rytmie i charakterze wypróżnień, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł |
| Rzadko | Wymioty krwawe, oddawanie nieprawidłowego stolca, nalot na języku |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Często | Wysypka, świąd |
| Niezbyt często | Rumień, trądzik, nadmierna potliwość, nocne poty |
| Rzadko | Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Często | Ból stawów, ból mięśni, ból pleców |
| Niezbyt często | Kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej |
| Rzadko | Sztywność stawów, zapalenie chrząstek żebrowych |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Niezbyt często | Częstomocz, oddawanie moczu w nocy |
| Rzadko | Cukromocz, wielomocz |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| Niezbyt często | Nadmierne krwawienie menstruacyjne |
| Rzadko | Upławy, zaburzenia funkcji seksualnych |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Często | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie |
| Niezbyt często | Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, choroba grypopodobna, gorączka, osłabienie, złe samopoczucie |
| Rzadko | Uczucie zimna, torbiel |
| **Badania diagnostyczne** | |
| Często | Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby |
| Rzadko | Nieprawidłowości w zakresie składu spermy, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi |
| *Częstość występowania została oszacowana na podstawie obserwacyjnego, kohortowego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu. | |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację produktu nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

W razie przedawkowania należy, zależnie od potrzeb, wdrożyć standardowe postępowanie podtrzymujące.

Wykazano, że wareniklina ulega dializie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2), jednak nie ma żadnego doświadczenia z zastosowaniem dializy po przedawkowaniu.

# 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy; Leki stosowane w leczeniu uzależnień; Leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA03.

Mechanizm działania

Wareniklina z wysokim powinowactwem i selektywnie wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi α4β2, na które działa jako częściowy agonista (związek wykazujący zarówno działanie agonistyczne, przy niższej od nikotyny skuteczności wewnętrznej, jak i antagonistyczne w obecności nikotyny).

W badaniach elektrofizjologicznych *in vitro* i neurochemicznych *in vivo* wykazano, że wareniklina wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi α4β2 pobudzając aktywność pośredniczoną receptorowo, z tym że na znacznie niższym poziomie niż nikotyna. Nikotyna współzawodniczy o to samo miejsce wiążące α4β2 nAChR, w stosunku do którego wareniklina wykazuje większe powinowactwo. Z tego powodu wareniklina może skutecznie blokować zdolność nikotyny do pełnej aktywacji receptorów α4β2 i mezolimbicznego układu dopaminergicznego, który to układ stanowi mechanizm neuronalny odpowiedzialny za zjawisko wzmocnienia i nagrody pojawiające się wskutek palenia tytoniu. Wareniklina wykazuje wysoką selektywność i silniej wiąże się z podtypem α4β2 receptora nikotynowego (Ki=0,15 nM) niż z innymi powszechnie występującymi receptorami nikotynowymi (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki=620 nM, α1βγδ Ki=3,400 nM) czy receptorami innymi niż nikotynowe i z transporterami (Ki > 1μM, z wyjątkiem receptora 5-HT3: Ki=350 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganiu zaprzestania palenia wynika z częściowego działania agonistycznego warenikliny na receptor nikotynowy α4β2 – jej związanie z tym receptorem wywołuje efekt wystarczający do osłabienia objawów głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych (działanie agonistyczne). Efektowi temu towarzyszy zmniejszenie „efektu nagrody” i „efektu wzmocnienia” powodowanych przez palenie, do której to blokady dochodzi wskutek zahamowania wiązania nikotyny przez receptory α4β2 (działanie antagonistyczne).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność zaprzestania palenia tytoniu będzie prawdopodobnie większa w przypadku pacjentów, którzy są zmotywowani do zaprzestania palenia i którzy korzystają z dodatkowych porad i wsparcia.

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganiu zaprzestania palenia tytoniu wykazano w trzech badaniach klinicznych z udziałem osób palących papierosy długotrwale (≥ 10 papierosów dziennie). Łącznie dwa tysiące sześciuset dziewiętnastu (2619) pacjentów otrzymywało CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (po tygodniowym okresie zwiększania dawkowania), 669 pacjentów

otrzymywało bupropion w dawce 150 mg dwa razy na dobę (również po okresie zwiększania dawkowania), a 684 pacjentów otrzymywało placebo.

*Porównawcze badania kliniczne*
W dwóch identycznych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dokonano prospektywnego porównania skuteczności stosowania produktu CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę), bupropionu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (150 mg dwa razy na dobę) i placebo we wspomaganiu rzucania palenia tytoniu. W ramach tych 52-tygodniowych badań pacjenci otrzymywali badany produkt leczniczy przez 12 tygodni, po których następował 40-tygodniowy okres bez leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań był potwierdzony przez oznaczenie poziomu tlenku węgla (CO) odsetek pacjentów utrzymujących w sposób ciągły abstynencję nikotynową przez cztery kolejne tygodnie (4W-CQR, ang. *4-week continuous quit rate*) od 9. do 12. tygodnia badania. Analiza głównego punktu końcowego dla produktu CHAMPIX wykazała jego statystyczną przewagę nad bupropionem i placebo.

Po 40-tygodniowej fazie bez leczenia kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji (CA, ang. *continuous abstinence*) w 52. tygodniu badania. Wskaźnik CA definiowano jako odsetek wszystkich leczonych pacjentów, którzy od 9. do 52. tygodnia badania nie palili (nie zaciągnęli się nawet raz) i u których nie stwierdzono w powietrzu wydychanym CO w ilości > 10 ppm.

Wartości wskaźnika 4W-CQR (dla okresu od 9. do 12. tygodnia badania) oraz wskaźnika CA (dla okresu od 9. do 52. tygodnia badania) dla badania 1 oraz 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

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

*Zgłaszany przez pacjentów głód nikotynowy, objawy abstynencji i „efekt wzmocnienia" powodowane przez palenie tytoniu*
W obu badaniach, podczas okresu aktywnego leczenia głód nikotynowy i objawy odstawienia znamiennie rzadziej występowały u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej CHAMPIX lub bupropion w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Ponadto, CHAMPIX powodował znamiennie większą niż placebo redukcję powodowanego przez palenie „efektu wzmocnienia", który może podtrzymywać zachowania związane z paleniem tytoniu u pacjentów palących podczas leczenia. Podczas długoterminowej fazy obserwacyjnej bez leczenia nie mierzono wpływu warenikliny na głód nikotynowy, objawy odstawienia ani „efekt wzmocnienia" powodowane przez palenie tytoniu.

*Badanie oceniające utrzymywanie się abstynencji*
W trzecim z przeprowadzonych badań oceniano korzyści płynące z zastosowania produktu CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania abstynencji. Pacjenci biorący udział w tym badaniu (n = 1927) otrzymywali w warunkach otwartej próby CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Pacjenci, którzy zaprzestali palenia tytoniu w ciągu pierwszych 12 tygodni badania byli randomizowani do grupy otrzymującej CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę) lub do grupy otrzymującej placebo – przez kolejne 12 tygodni, przy czym badanie to trwało łącznie 52 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był potwierdzony przez oznaczenie poziomu CO odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję (ang. *continuous abstinence rate*) w okresie od 13. do 24. tygodnia badania w fazie leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję (CA) przez okres od 13. do 52. tygodnia badania.

W badaniu tym wykazano korzyści płynące ze stosowania produktu CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania niepalenia tytoniu w porównaniu z placebo; przewaga terapii produktem CHAMPIX nad placebo pod względem CA utrzymywała się do 52. tygodnia badania. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n = 602 | Placebo n = 604 | Różnica (95%CI) | Iloraz szans (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| CA* od 13. do 24. tygodnia badania | 70,6% | 49,8% | 20,8% (15,4%; 26,2%) | 2,47 (1,95; 3,15) |
| CA* od 13. do 52. tygodnia badania | 44,0% | 37,1% | 6,9% (1,4%; 12,5%) | 1,35 (1,07; 1,70) |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu CHAMPIX u osób rasy czarnej jest ograniczone i nie pozwala na jednoznaczne określenie skuteczności produktu w tej grupie pacjentów.

*Elastyczny termin zaprzestania palenia pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia*
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano u palaczy z elastycznym terminem zaprzestania palenia przypadającym pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia. W badaniu tym, które trwało 24 tygodnie, pacjenci przyjmowali produkt leczniczy przez 12 tygodni, po czym następowała 12-tygodniowa faza obserwacji kontrolnej bez leczenia. Odsetek pacjentów utrzymujących w sposób ciągły abstynencję nikotynową przez cztery kolejne tygodnie (od 9. do 12. tygodnia leczenia) wyniósł 53,9% w przypadku warenikliny wobec 19,4% w przypadku placebo (różnica = 34,5 punktu procentowego, 95% CI: 27,0–42,0%), a odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji w okresie od 9. do 24. tygodnia wyniósł 35,2% w przypadku warenikliny wobec 12,7% w przypadku placebo (różnica = 22,5 punktu procentowego, 95% CI: 15,8–29,1%). Pacjentom, którzy nie chcą lub nie mogą wyznaczyć sobie docelowego terminu zaprzestania palenia w ciągu 1–2 tygodni, można zaproponować rozpoczęcie leczenia, a następnie wybranie własnego terminu zaprzestania palenia w ciągu 5 tygodni.

*Badanie pacjentów leczonych ponownie produktem CHAMPIX*
Produkt CHAMPIX oceniono w prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 494 pacjentów, którzy uprzednio podjęli wspomagane produktem CHAMPIX próby zaprzestania palenia tytoniu, lub którym nie udało się zerwać z nałogiem albo powrócili do nałogu po leczeniu. Z badania wykluczono uczestników, u których podczas poprzedniego leczenia wystąpiło działanie niepożądane o możliwym powiązaniu z produktem. Uczestników zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt CHAMPIX 1 mg dwa razy na dobę (N=249) lub placebo (N=245) przez 12 tygodni leczenia, z okresem kontrolnym do 40 tygodnia po leczeniu. Pacjenci włączeni do tego badania przyjmowali produkt CHAMPIX podczas prób zaprzestania palenia tytoniu w przeszłości (z łącznym okres trwania leczenia minimum dwa tygodnie), co najmniej na trzy miesiące przed rozpoczęciem tego badania i palili przez co najmniej cztery tygodnie.

Wśród pacjentów leczonych produktem CHAMPIX odnotowano wyższy odsetek abstynencji tytoniowej potwierdzonej przez oznaczenie poziomu CO od tygodnia 9. do 12. i od tygodnia 9. do 52. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n=249 | Placebo n=245 | Iloraz szans (95% CI), Wartość p |
|---|---|---|---|
| CA* od 9. do 12. tygodnia badania | 45,0% | 11,8% | 7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001 |
| CA* od 9. do 52. tygodnia badania | 20,1% | 3,3% | 9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001 |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

*Stopniowe odzwyczajanie się od palenia tytoniu*
Produkt CHAMPIX oceniano w 52-tygodniowym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, z udziałem 1510 osób, które nie były w stanie lub nie chciały zaprzestać palenia tytoniu w ciągu czterech tygodni, ale które chciały stopniowo zmniejszyć palenie w okresie 12 tygodni przed całkowitym jego zaprzestaniem. Uczestników zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt CHAMPIX 1 mg dwa razy na dobę (n=760) lub placebo (n=750) przez 24 tygodnie leczenia z okresem kontrolnym do 52. tygodnia po leczeniu. Uczestników instruowano, aby zmniejszyli liczbę wypalanych papierosów o co najmniej 50 procent do końca pierwszych czterech tygodni leczenia, a następnie o dalsze 50 procent między czwartym a ósmym tygodniem leczenia, w celu uzyskania całkowitej abstynencji do końca 12. tygodnia. Po początkowej 12-tygodniowej fazie ograniczania palenia, uczestnicy kontynuowali leczenie przez kolejne 12 tygodni. Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję był istotnie wyższy wśród uczestników leczonych produktem CHAMPIX w porównaniu z otrzymującymi placebo; w poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n=760 | Placebo n=750 | Iloraz szans (95% CI), Wartość p |
|---|---|---|---|
| CA* od 15. do 24. tygodnia badania | 32,1% | 6,9% | 8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001 |
| CA* od 21. do 52. tygodnia badania | 27,0% | 9,9% | 4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001 |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

Profil bezpieczeństwa produktu CHAMPIX w tym badaniu był zgodny z wynikami badań przeprowadzonych przed dopuszczeniem go do obrotu.

*Pacjenci z chorobami układu krążenia*
Produkt CHAMPIX badano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów ze stabilną chorobą układu krążenia (inną niż nadciśnienie tętnicze lub występującą oprócz nadciśnienia), która została zdiagnozowana przed ponad 2 miesiącami. Pacjenci stosowali produkt CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (n=353) lub placebo (n=350) przez 12 tygodni, po czym przystępowali do trwającej 40 tygodni fazy obserwacji po leczeniu. Wskaźnik utrzymania w sposób ciągły abstynencji nikotynowej przez 4 kolejne tygodnie (ang. *continuous quit rate*, CQR) w grupach warenikliny i placebo wynosił odpowiednio 47,3% wobec 14,3%, a wskaźnik ciągłej abstynencji (ang. *continuous abstinence,* CA) w okresie od 9. do 52. tygodnia wynosił 19,8% (wareniklina) wobec 7,4% (placebo).

Zgony i poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez komisję, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu (warunki ślepe). Poniższe, zaobserwowane zdarzenia występowały podczas leczenia z częstością ≥ 1% w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia (lub w okresie 30 dni

po leczeniu): zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (1,1% wobec 0,3% odpowiednio w grupie pacjentów stosujących CHAMPIX oraz placebo), oraz hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej (0,6% wobec 1,1%). Podczas trwającego 52 tygodnie okresu bez leczenia, do zaobserwowanych zdarzeń należały konieczność wykonania rewaskularyzacji wieńcowej (2,0% wobec 0,6%), hospitalizacje z powodu dławicy piersiowej (1,7% wobec 1,1%) i nowe rozpoznanie choroby naczyń obwodowych (ChNO) lub hospitalizacje w celu wykonania procedury związanej z ChNO (1,4% wobec 0,6%). Niektórzy pacjenci wymagający rewaskularyzacji wieńcowej zostali poddani temu zabiegowi w ramach leczenia zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu dławicy. Podczas 52 tygodni trwania badania, zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych nastąpił u 0,3% pacjentów w ramieniu CHAMPIX i 0,6% pacjentów w ramieniu placebo.

W celu systematycznej oceny bezpieczeństwa produktu CHAMPIX w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, przeprowadzono metaanalizę 15 badań klinicznych, które obejmowały ponad 12-tygodniowy okres leczenia z udziałem 7002 pacjentów (4190 CHAMPIX, 2812 placebo). Metaanaliza obejmowała opisane powyżej badanie pacjentów ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową.

Kluczowa analiza bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmowała częstość występowania oraz czas złożonego punktu końcowego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *ang. Major Adverse Cardiovascular Events*) zdefiniowanych jako śmierć z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Zdarzenia te, zawarte w punkcie końcowym, zostały ocenione przez niezależną komisję, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu (warunki ślepe). Ogólnie, w badaniach zawartych w metaanalizie podczas leczenia wystąpiła niewielka liczba MACE (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Dodatkowo, niewielka liczba MACE wystąpiła do 30. dnia po leczeniu (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%].

Metaanaliza wykazała, że ekspozycja na CHAMPIX wiązała się ze współczynnikiem ryzyka MACE wynoszącym 2,83 (95% przedział ufności od 0,76 do 10,55, p=0,12) u pacjentów podczas leczenia i 1,95 (95% przedział ufności od 0,79 do 4,82, p=0,15) u pacjentów do 30. dnia po leczeniu. Odpowiada to szacunkowemu wzrostowi zdarzeń MACE o odpowiednio 6,5 i 6,3 na 1000 pacjento-lat ekspozycji. Współczynnik ryzyka MACE był większy u pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym paleniem tytoniu w porównaniu do pacjentów bez czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych innych niż palenie tytoniu. Metaanaliza wykazała podobny odsetek przypadków zgonów ze wszystkich przyczyn (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0, 25%]) oraz zgonów z powodu zdarzeń sercowo- naczyniowych (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) w ramieniu CHAMPIX w porównaniu z ramieniem placebo.

*Badanie oceniające bezpieczeństwo dla układu krążenia z udziałem pacjentów z obciążonym i nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym*
Bezpieczeństwo stosowania produktu CHAMPIX dla układu krążenia oceniano w badaniu z udziałem pacjentów z obciążonym i nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym (badanie główne; patrz punkt 5.1 – *Badanie dotyczące bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego*) oraz w przedłużonej fazie tego badania bez leczenia (z 52-tygodniowym okresem kontrolnym) oceniającej bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe z udziałem 4595 z 6293 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne (N = 8058). Spośród wszystkich pacjentów leczonych w badaniu głównym u 1749 (21,7%) stwierdzono umiarkowane ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych według skali Framingham, natomiast u 644 (8,0%) ryzyko to było wysokie.

Głównym punktem końcowym badania oceniającego bezpieczeństwo dla układu krążenia był czas do wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem w trakcie leczenia. Zgony oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe weryfikowała niezależna komisja, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania MACE oraz współczynniki hazardu dla wszystkich grup terapeutycznych w porównaniu z grupą placebo w trakcie leczenia oraz, łącznie, w trakcie leczenia plus 30 dni i do końca trwania badania.

| | **CHAMPIX N = 2016** | **Bupropion N = 2006** | **NTZ N = 2022** | **Placebo N = 2014** |
|---|---|---|---|---|
| ***W trakcie leczenia*** | | | | |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 1 (0,05) | 4 (0,20) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,29 (0,05; 1,68) | 0,50 (0,10; 2,50) | 0,29 (0,05; 1,70) | |
| ***W trakcie leczenia plus 30 dni*** | | | | |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 2 (0,10) | 4 (0,20) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,29 (0,05; 1,70) | 0,51 (0,10; 2,51) | 0,50 (0,10; 2,48) | |
| ***Do końca trwania badania*** | | | | |
| MACE, n (%) | 3 (0,15) | 9 (0,45) | 6 (0,30) | 8 (0,40) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,39 (0,12; 1,27) | 1,09 (0,42; 2,83) | 0,75 (0,26; 2,13) | |

Stosowanie produktu CHAMPIX, bupropionu i NTZ nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów palących wyroby tytoniowe leczonych przez okres do 12 tygodni, a następnie obserwowanych przez okres do 1 roku w porównaniu z grupą placebo, jednak ze względu na stosunkowo niewielką liczbę zdarzeń ogółem nie można całkowicie wykluczyć takiego związku.

*Pacjenci z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę) w zakresie wspomagania rzucenia palenia tytoniu u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią POChP wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W tym trwającym 52 tygodnie badaniu pacjenci przyjmowali produkt przez 12 tygodni, po czym przystępowali do trwającej 40 tygodni fazy obserwacji bez leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był potwierdzony w teście oznaczania stężenia tlenku węgla (CO) w wydychanym powietrzu wskaźnik utrzymania w sposób ciągły abstynencji nikotynowej przez 4 tygodnie (ang. 4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) od 9. do 12. tygodnia, a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów zachowujących ciągłą abstynencję (ang. Continuous Abstinence, CA) w okresie od 9. do 52. tygodnia. Profil bezpieczeństwa warenikliny porównywalny był z profilem zgłaszanym w innych badaniach klinicznych w populacji ogólnej, włączając bezpieczeństwo dla płuc.

Wyniki badania w odniesieniu do wskaźników 4W CQR (od 9. do 12. tygodnia) i CA (od 9. do 52. tygodnia) przedstawiono w tabeli poniżej:

| | **4W CQR** | **CA – tygodnie 9-52** |
|---|---|---|
| CHAMPIX, (n = 248) | 42,3% | 18,5% |
| Placebo, (n = 251) | 8,8% | 5,6% |
| Iloraz szans<br>(CHAMPIX w porównaniu z placebo) | 8,40<br>p < 0,0001 | 4,04<br>p < 0,0001 |

*Badanie u pacjentów z dużą depresją w wywiadzie*
Skuteczność warenikliny została potwierdzona w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym wśród 525 pacjentów z dużą depresją w wywiadzie występującą w ciągu ostatnich 2 lat, i którzy stale otrzymują leczenie. Odsetek zaprzestania palenia tytoniu w tej populacji był podobny do tego zaobserwowanego w populacji ogólnej. Odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję w sposób ciągły w okresie od 9. do 12. tygodnia wynosił 35,9% w grupie pacjentów stosujących wareniklinę wobec 15,6% w grupie placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)), natomiast w okresie od 9. do 52. odpowiednio wynosił 20,3% wobec 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Do najczęstszych działań niepożądanych (≥ 10%) występujących u pacjentów przyjmujących wareniklinę należały: nudności (27,0% wobec 10,4% w grupie placebo), ból głowy (16,8% wobec 11,2%), niezwykłe marzenia senne (11,3% wobec 8,2%), bezsenność (10,9% wobec 4,8%) i drażliwość (10,9% wobec 8,2%). Na podstawie skali oceny psychiatrycznej nie stwierdzono różnic między grupą przyjmującą wareniklinę a grupą otrzymującą placebo, ani nie zaobserwowano ogólnego pogorszenia depresji lub innych objawów psychiatrycznych w trakcie badania w żadnej grupie.

*Badanie u pacjentów ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi*
Bezpieczeństwo i tolerancja warenikliny zostały ocenione w badaniu z użyciem podwójnie ślepej próby z udziałem 128 palaczy ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących leki przeciwpsychotyczne, którzy zostali randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej wareniklinę (1 mg dwa razy na dobę) lub placebo przez 12 tygodni, po czym następował 12-tygodniowy okres bez leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów stosujących wareniklinę należały: nudności (23,8% wobec 14,0% w grupie placebo), ból głowy (10,7% wobec 18,6% w grupie placebo) oraz wymioty (10,7% wobec 9,3% w grupie placebo). Spośród odnotowanych neuropsychicznych działań niepożądanych, jedynie bezsenność występowała w obu grupach u ≥ 5% pacjentów z większym wskaźnikiem występowania w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę niż w grupie placebo (9,5% wobec 4,7%).

Ogólnie, w obu grupach, na podstawie skali oceny psychiatrycznej nie zaobserwowano pogorszenia schizofrenii, nie odnotowano również ogólnych zmian w objawach pozapiramidowych.
W porównaniu do grupy placebo, w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę, odnotowano większy odsetek pacjentów, u których występowały myśli bądź zachowania samobójcze przed włączeniem do badania (przypadki odnotowane w przeciągu życia) oraz po zakończeniu okresu intensywnego leczenia (przypadającego na dzień 33. do 85. po ostatniej dawce leku). Podczas okresu intensywnego leczenia, liczba zdarzeń samobójczych była podobna w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz placebo (odpowiednio 11% wobec 9,3%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z samobójstwem, podczas fazy intensywnego leczenia porównaniu z fazą po leczeniu, nie zmienił się w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę; w grupie placebo, liczba ta była mniejsza w fazie po zakończeniu leczenia. Pomimo, iż nie odnotowano żadnego przypadku samobójstwa, w grupie pacjentów stosujących wareniklinę odnotowano jeden przypadek próby samobójczej, gdzie w przeszłości dochodziło do kilku podobnych prób. Ograniczone dane pochodzące z omówionego powyżej pojedynczego badania dotyczącego

zaprzestania palenia nie są wystarczające, aby móc definitywnie określić bezpieczeństwo u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi.

*Badanie dotyczące bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz pacjentów, u których takie zdarzenia nie występowały w przeszłości*
Stosowanie warenikliny oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym substancją czynną i placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (kohorta osób z zaburzeniami psychicznymi, N=4074) oraz pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie (kohorta osób bez zaburzeń psychicznych, N=3984). Pacjenci w wieku 18–75 lat, palący co najmniej 10 papierosów na dobę, zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących wareniklinę 1 mg dwa razy na dobę, bupropion SR 150 mg dwa razy na dobę, nikotynową terapię zastępczą (NTZ) 21 mg/dobę ze stopniowym zmniejszaniem dawki lub placebo przez okres leczenia obejmujący 12 tygodni; następnie zostali objęci 12-tygodniowym okresem kontrolnym po zakończeniu leczenia.

Pierwotny złożony punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo obejmował następujące neuropsychiatryczne (NPS) działania niepożądane: ciężkie stany lękowe, depresję, złe samopoczucie lub uczucie wrogości, i (lub) umiarkowane lub ciężkie stany pobudzenia, agresję, urojenia, omamy, myśli o popełnieniu zabójstwa, manię, napady paniki, paranoję, psychozę, myśli samobójcze, zachowania samobójcze lub popełnienie samobójstwa.

Poniższa tabela przedstawia pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący odsetek neuropsychiatrycznych działań niepożądanych, w oparciu o grupy leczenia oraz różnice pomiędzy ryzykiem (RD) (95% CI), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w kohorcie osób **bez zaburzeń psychicznych** w wywiadzie.

Ponadto, w tabeli tej uwzględniono złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie N=3984** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina** | **Bupropion** | **NTZ** | **Placebo** |
| **Liczba leczonych pacjentów** | 990 | 989 | 1006 | 999 |
| **Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%)** | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| **RD (95% CI) w porównaniu z placebo** | -1,28 (-2,40; -0,15) | -0,08 (-1,37; 1,21) | -0,21 (-1,54;1,12) | |
| **Złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, n (%)** | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramach złożonego punktu końcowego była mała, w obrębie wszystkich grup leczenia i podobna lub mniejsza dla każdej grupy przyjmującej produkty lecznicze zawierające substancję czynną w porównaniu do placebo. Stosowanie warenikliny, bupropionu i NTZ w kohorcie pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie, nie wiązało się ze znacząco zwiększonym ryzykiem występowania neuropsychiatrycznych działań niepożądanych, w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu ze stosowaniem placebo (95% przedziały ufności były niższe lub uwzględniały zero).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli i (lub) zachowania samobójcze w oparciu o skalę oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), był podobny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz grupą otrzymującą placebo w okresie leczenia oraz w okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia, jak przedstawiono to w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie N=3984** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina**<br><br>**N=990**<br>**n (%)** | **Bupropion**<br><br>**N=989**<br>**n (%)** | **NTZ**<br><br>**N=1006**<br>**n (%)** | **Placebo**<br><br>**N=999**<br>**n (%)** |
| **Podczas leczenia** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 988 | 983 | 996 | 995 |
| Myśli i (lub) zachowania samobójcze | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 7 (0,7) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| **W czasie okresu kontrolnego** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 807 | 816 | 800 | 805 |
| Zachowania i (lub) myśli samobójcze | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Myśli samobójcze | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Zgłoszono jeden przypadek popełnienia samobójstwa, który zdarzył się w okresie leczenia. Pacjent otrzymywał placebo i był przydzielony do kohorty osób, u których nie występowały zaburzenia psychiczne.

Poniższa tabela przedstawia pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący częstość występowania neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w oparciu o grupy leczenia oraz różnice pomiędzy ryzykiem (RD) (95% CI), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w kohorcie pacjentów **z zaburzeniami psychicznymi** w wywiadzie. W tabeli tej przedstawiono również indywidualne komponenty punktu końcowego.

Ponadto, w tabeli uwzględniono złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu:

| | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie N=4074** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina** | **Bupropion** | **NTZ** | **Placebo** |
| **Liczba leczonych pacjentów** | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| **Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%)** | 67 (6,5) | 68 (6,7) | 53 (5,2) | 50 (4,9) |
| **RD (95% CI) w porównaniu z placebo** | 1,59 (-0,42; 3,59) | 1,78 (-0,24; 3,81) | 0,37 (-1,53; 2,26) | |
| **Komponenty pierwotnego punktu końcowego obejmującego neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%):** | | | | |
| Stany lękowe[a] | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 6 (0,6) | 2 (0,2) |
| Depresja[a] | 6 (0,6) | 4 (0,4) | 7 (0,7) | 6 (0,6) |
| Złe samopoczucie[a] | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Uczucie wrogości[a] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stany pobudzenia[b] | 25 (2,4) | 29 (2,9) | 21 (2,1) | 22 (2,2) |
| Agresja[b] | 14 (1,4) | 9 (0,9) | 7 (0,7) | 8 (0,8) |
| Urojenia[b] | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 |
| Omamy[b] | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 2 (0,2) |
| Myśli o popełnieniu zabójstwa[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mania[b] | 7 (0,7) | 9 (0,9) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| Napady paniki[b] | 7 (0,7) | 16 (1,6) | 13 (1,3) | 7 (0,7) |
| Paranoja[b] | 1 (0,1) | 0 | 0 | 2 (0,2) |
| Psychoza[b] | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| Zachowania samobójcze[b] | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze[b] | 5 (0,5) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 2 (0,2) |
| Popełnione samobójstwo[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, n (%)** | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

[a] Stopień = działanie niepożądane o ciężkim nasileniu; [b] Stopień = działanie niepożądane o umiarkowanym i ciężkim nasileniu; NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Więcej działań niepożądanych zgłoszono u pacjentów z kohorty osób, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie w porównaniu z kohortą pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie. Częstość występowania działań niepożądanych w ramach złożonego punktu końcowego była większa dla każdej z grup leczenia produktem leczniczym zawierającym substancję czynną w porównaniu do placebo. Jednak stosowanie warenikliny, bupropionu i NTZ w kohorcie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie nie wiązało się ze znacząco zwiększonym ryzykiem wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu do placebo (95% przedział z uwzględnieniem zera).

W kohorcie pacjentów, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie, odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli i (lub) zachowania samobójcze w oparciu o skalę oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*) był

podobny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz grupą otrzymującą placebo w okresie leczenia oraz w okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia, jak przedstawiono to w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie N=4074** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina**<br><br>**N=1026**<br>**n (%)** | **Bupropion**<br><br>**N=1017**<br>**n (%)** | **NTZ**<br><br>**N=1016**<br>**n (%)** | **Placebo**<br><br>**N=1015**<br>**n (%)** |
| **Podczas leczenia** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 1017 | 1012 | 1006 | 1006 |
| Myśli i (lub) zachowania samobójcze | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 1 (0,1) | 0 | 2 (0,2) |
| Myśli samobójcze | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| **W czasie okresu kontrolnego** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 833 | 836 | 824 | 791 |
| Zachowania i (lub) myśli samobójcze | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Zachowania samobójcze | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

W kohorcie pacjentów, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie nie zgłoszono żadnego przypadku popełnienia samobójstwa.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów leczonych warenikliną w ramach niniejszego badania klinicznego były podobne do działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.

W obu kohortach wśród pacjentów leczonych warenikliną odnotowano wyższy odsetek abstynencji tytoniowej potwierdzonej przez oznaczenie poziomu CO od tygodnia 9. do 12., oraz od tygodnia 9. do 24., w porównaniu do pacjentów otrzymujących bupropion, plastry nikotynowe i placebo (patrz tabela poniżej).

Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności zostały zestawione w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie** | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie** |
|---|---|---|
| **CA 9-12** n/N (%) | | |
| Wareniklina | 382/1005 (38,0%) | 301/1032 (29,2%) |
| Bupropion | 261/1001 (26,1%) | 199/1033 (19,3%) |
| NTZ | 267/1013 (26,4%) | 209/1025 (20,4%) |
| Placebo | 138/1009 (13,7%) | 117/1026 (11,4%) |
| **Porównanie leków:** Iloraz szans (95% CI), wartość p | | |
| Wareniklina wobec placebo | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| Bupropion wobec placebo | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |

| | | |
|---|---|---|
| NTZ wobec placebo | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| Wareniklina wobec bupropionu | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| Wareniklina wobec NTZ | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| **CA 9-24** n/N (%) | | |
| Wareniklina | 256/1005 (25,5%) | 189/1032 (18,3%) |
| Bupropion | 188/1001 (18,8%) | 142/1033 (13,7%) |
| NTZ | 187/1013 (18,5%) | 133/1025 (13,0%) |
| Placebo | 106/1009 (10,5%) | 85/1026 (8,3%) |
| **Porównanie leków:** Iloraz szans (95% CI), wartość p | | |
| Wareniklina wobec placebo | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| Bupropion wobec placebo | 2.00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NTZ wobec placebo | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| Wareniklina wobec bupropionu | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| Wareniklina wobec NTZ | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

CA = odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję; CI = przedział ufności; NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

*Metaanalizy oraz badania obserwacyjne z zakresu bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego*
Analizy danych pochodzących z badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stosowaniem warenikliny w porównaniu do placebo. Ponadto niezależne badania obserwacyjne nie potwierdziły zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów, którym przepisano nikotynową terapię zastępczą (NTZ) lub bupropion.

*Zaprzestanie leczenia*
Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie warenikliną z powodu występowania działań niepożądanych wynosił 11,4% w porównaniu z placebo, gdzie odsetek wynosił 9,7%. W tej grupie odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie warenikliną z powodu najczęściej występujących działań niepożądanych, wynosił: nudności (2,7% w porównaniu do 0,6% w grupie placebo), ból głowy (0,6% w porównaniu do 1,0% w grupie placebo), bezsenność (1,3% w porównaniu do 1,2% w grupie placebo) i nietypowe sny (0,2% w porównaniu do 0,2% w grupie placebo).

Analizy badań klinicznych

Przeprowadzono metaanalizę 5 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań obejmujących 1907 pacjentów (1130 otrzymujących wareniklinę, 777 otrzymujących placebo), w celu oceny myśli i zachowań samobójczych zgodnie ze skalą oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Metaanaliza obejmowała jedno badanie (n=127) z udziałem pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi w wywiadzie i drugie badanie (n=525) z udziałem pacjentów z depresją w wywiadzie. Wyniki nie wykazały zwiększenia częstości występowania myśli i/lub zachowań samobójczych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, co pokazano w tabeli poniżej. Spośród 55 pacjentów, którzy zgłosili występowanie myśli lub zachowań samobójczych, 48 (24 otrzymujących wareniklinę, 24 otrzymujących placebo) pochodziło z dwóch badań obejmujących pacjentów ze schizofrenią/zaburzeniami schizoafektywnymi lub depresją w wywiadzie. W trzech pozostałych badaniach niewielu pacjentów zgłosiło takie zdarzenia (4 otrzymujących wareniklinę, 3 otrzymujących placebo).

**Liczba pacjentów i ryzyko względne występowania myśli i zachowań samobójczych zgodnie ze skalą C-SSRS na podstawie metaanalizy 5 badań klinicznych porównujących wareniklinę z placebo:**

| | **Wareniklina** (n=1130) | **Placebo** (n=777) |
|---|---|---|
| Pacjenci z myślami i/lub zachowaniami samobójczymi* [n (%)]** | 28 (2,5) | 27 (3,5) |

| | | |
|---|---|---|
| Ekspozycja w pacjento-latach | 325 | 217 |
| Ryzyko względne# (RR; 95% CI) | 0,79 (0,46; 1,36) | |

* Wśród tych pacjentów jeden w każdej grupie terapeutycznej zgłosił zachowanie samobójcze
** Pacjenci, u których zdarzenia wystąpiły najpóźniej w ciągu 30 dni po leczeniu; % nie są ważone wg badań
# RR zapadalności na 100 pacjento-lat

Przeprowadzono metaanalizę 18 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań klinicznych w celu oceny bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego warenikliny. Te badania obejmowały 5 opisanych wyżej badań z zastosowaniem skali C-SSRS, i obejmowały łącznie 8521 pacjentów (5072 otrzymujących wareniklinę, 3449 otrzymujących placebo), spośród których niektórzy mieli zaburzenia psychiczne. Wyniki wykazały podobną częstość występowania neuropsychiatrycznych działań niepożądanych łącznie, poza zaburzeniami snu, u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, przy czym ryzyko względne (RR) wyniosło 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Zebrane dane z tych 18 badań wykazały podobną częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń psychiatrycznych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Poniższa tabela opisuje najczęściej zgłaszane (≥ 1%) kategorie działań niepożądanych związane z bezpieczeństwem psychiatrycznym, poza zaburzeniami snu.

**Psychiatryczne działania niepożądane występujące u ≥ 1% pacjentów na podstawie zebranych danych z 18 badań klinicznych:**

| | **Wareniklina** (n=5072) | **Placebo** (n=3449) |
|---|---|---|
| Zaburzenia i objawy lękowe | 253 (5,0) | 206 (6,0) |
| Depresyjne zaburzenia nastroju | 179 (3,5) | 108 (3,1) |
| Zaburzenia nastroju NEC* | 116 (2,3) | 53 (1,5) |

* NEC = Not Elsewhere Classified — gdzie indziej niesklasyfikowane
Wartości liczbowe (procentowe) odpowiadają liczbie pacjentów zgłaszających zdarzenie

Badania obserwacyjne

W czterech badaniach obserwacyjnych, z których każde obejmowało od 10 000 do 30 000 pacjentów otrzymujących wareniklinę w dostosowanych analizach, porównano ryzyko poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych, w tym hospitalizacji w szpitalu neuropsychiatrycznym oraz samookaleczenia prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu, u pacjentów leczonych warenikliną względem pacjentów, którym przepisano NTZ lub bupropion. Wszystkie badania były retrospektywnymi badaniami kohortowymi i obejmowały zarówno pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie, jak i bez. Choć we wszystkich badaniach wykorzystano metody statystyczne dla uwzględnienia czynników zakłócających, w tym preferencyjnego przepisania warenikliny zdrowszym pacjentom, mogą występować rezydualne czynniki zakłócające.

W dwóch badaniach nie stwierdzono różnic w przypadku ryzyka hospitalizacji w szpitalu neuropsychiatrycznym między pacjentami otrzymującymi wareniklinę a pacjentami używającymi plastrów nikotynowych (hazard względny [HR] 1,14; 95% przedział ufności [CI]: 0,56-2,34 w pierwszym badaniu oraz 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 w drugim badaniu). Moc statystyczna tych dwóch badań w zakresie wykrycia takich różnic była ograniczona. W trzecim badaniu wykazano brak różnic ryzyka psychiatrycznych działań niepożądanych zdiagnozowanych podczas wizyty w oddziale ratunkowym lub na izbie przyjęć między pacjentami otrzymującymi wareniklinę a pacjentami otrzymującymi bupropion (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Na podstawie zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, bupropion może się wiązać z ryzykiem wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych.

Czwarte badanie wykazało, że nie ma dowodu na zwiększenie ryzyka samookaleczenia prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu (HR 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) u pacjentów otrzymujących wareniklinę

w porównaniu do pacjentów, którym przepisano NTZ. Wykryte przypadki samobójstw były rzadkie w ciągu trzech miesięcy po rozpoczęciu przez pacjentów leczenia dowolnym lekiem (dwa przypadki wśród 31 260 pacjentów otrzymujących wareniklinę i sześć przypadków wśród 81 545 pacjentów stosujących NTZ).

Badanie kohortowe dotyczące ciąży

W populacyjnym badaniu kohortowym porównywano niemowlęta narażone na działanie produktu CHAMPIX *in utero* (N = 335) z niemowlętami urodzonymi przez matki, które paliły wyroby tytoniowe w okresie ciąży (N = 78 412) oraz z niemowlętami urodzonymi przez matki niepalące (N = 806 438). W badaniu tym wykazano, że w grupie niemowląt narażonych na działanie produktu CHAMPIX *in utero* w porównaniu z grupą niemowląt urodzonych przez matki, które paliły wyroby tytoniowe w okresie ciąży, występował niższy odsetek wad wrodzonych (3,6% w porównaniu z 4,3%), urodzeń martwych (0,3% w porównaniu z 0,5%), przedwczesnych porodów (7,5% w porównaniu z 7,9%), zbyt niskiej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego (12,5% w porównaniu z 17,1%) oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (3,6% w porównaniu z 5,4%).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 312 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat, którzy w okresie 30 dni przed rekrutacją do badania palili średnio co najmniej 5 papierosów dziennie i uzyskali wynik co najmniej 4 punktów w teście uzależnienia od nikotyny Fagerströma. Pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na wiek (12–16 lat i 17–19 lat) i masę ciała (≤ 55 kg i > 55 kg). Po dwutygodniowym zwiększaniu dawki pacjenci o masie ciała > 55 kg zrandomizowani do grupy leczonej warenikliną otrzymywali dawkę 1 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca dużą dawkę) albo 0,5 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca małą dawkę), natomiast pacjenci o masie ciała ≤ 55 kg otrzymywali dawkę 0,5 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca dużą dawkę) albo 0,5 mg raz na dobę (grupa otrzymująca małą dawkę). Pacjenci byli poddawani leczeniu przez 12 tygodni, po czym następowała przerwa w leczeniu trwająca 40 tygodni. Ponadto przez cały okres badania pacjenci korzystali z dostosowanego do wieku poradnictwa.

W poniższej tabeli danych z powyższego badania dotyczącego dzieci i młodzieży przedstawiono porównanie odsetka pacjentów zachowujących ciągłą abstynencję (CAR, ang. *continuous abstinence rate*) z okresu od 9. do 12. tygodnia badania, co zostało potwierdzone testem na obecność kotyniny w moczu, dla całej badanej populacji oraz dla populacji dzieci i młodzieży w wieku 12–17 lat.

| **CAR 9–12 (%)** | **Cała badana populacja n/N (%)** | **Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat n/N (%)** |
|---|---|---|
| Duża dawka warenikliny | 22/109 (20,2%) | 15/80 (18,8%) |
| Mała dawka warenikliny | 28/103 (27,2%) | 25/78 (32,1%) |
| Placebo | 18/100 (18,0%) | 13/76 (17,1%) |
| **Porównanie leczonych grup** | **Iloraz szans dla CAR 9-12 (95% CI) [wartość p]** | |
| Duża dawka warenikliny w porównaniu z placebo | 1,18 (0,59; 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50; 2,56) [0,7753] |
| Mała dawka warenikliny w porównaniu z placebo | 1,73 (0,88; 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]* |

** Ta wartość p nie jest uważana za statystycznie istotną. Określone w protokole badania procedury testowania statystycznego wstrzymano po stwierdzeniu braku istotności statystycznej, po porównaniu grupy pacjentów leczonych dużą dawką warenikliny z grupą otrzymującą placebo w ramach ogólnego badania klinicznego.*

CI = przedział ufności; N = liczba zrandomizowanych pacjentów; n = liczba osób zgłaszających podczas każdej wizyty, licząc od 9. do 12. tygodnia (włącznie), całkowitą abstynencję w paleniu oraz używaniu innych produktów

zawierających nikotynę od ostatniej wizyty w ramach badania / ostatniego kontaktu (w dzienniczku używania produktów nikotynowych), u których podczas tych wizyt potwierdzono to testem na obecność kotyniny w moczu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu wareniklina zwykle osiąga w ciągu 3–4 godzin od podania doustnego. Kiedy zdrowym ochotnikom podawano produkt w dawkach wielokrotnych, stan stacjonarny osiągany był w ciągu 4 dni. Po podaniu doustnym wchłanianie produktu jest praktycznie całkowite, a dostępność układowa jest wysoka. Na dostępność biologiczną warenikliny po podaniu doustnym nie ma żadnego wpływu obecność pokarmu ani pora podawania produktu.

Dystrybucja

Wareniklina ulega dystrybucji do tkanek, w tym do mózgu. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosiła 415 litrów (%CV = 50) w stanie stacjonarnym. Stopień wiązania warenikliny z białkami osocza jest niski (≤ 20%) i niezależny od wieku i wydolności nerek. U gryzoni wareniklina transportowana jest przez łożysko i przenika do mleka.

Metabolizm

Wareniklina w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi – 92% produktu ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej, a mniej niż 10% wydalane jest w postaci metabolitów. Do metabolitów obecnych w moczu należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny oraz hydroksywareniklina. W krwi krążącej wareniklina występuje w 91% w postaci niezmienionej. Do metabolitów obecnych w krwi krążącej należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny i N-glukozylowareniklina.

Jak wykazują badania *in vitro*, wareniklina nie hamuje aktywności enzymów układu cytochromu P450 ($IC_{50}$ > 6400 ng/ml). Zbadane enzymy układu cytochromu P450 to: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4/5. Ponadto w badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich hepatocytach wykazano, że wareniklina nie indukuje aktywności enzymów 1A2 i 3A4 układu cytochromu P450. Jest zatem mało prawdopodobne, aby wareniklina zmieniała farmakokinetykę związków, w których metabolizmie główną rolę odgrywają enzymy układu cytochromu P450.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji warenikliny wynosi około 24 godzin. Eliminacja nerkowa warenikliny odbywa się głównie drogą filtracji kłębuszkowej oraz aktywnego wydzielania cewkowego pośredniczonego przez transporter dla kationów organicznych OCT2 (patrz punkt 4.5).

Liniowość lub nieliniowość

Wareniklina w dawce pojedynczej (0,1 –3 mg) oraz po podaniu wielokrotnym (1–3 mg/dobę) wykazuje kinetykę liniową.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Ukierunkowane badania farmakokinetyki oraz farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały żadnych znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce warenikliny, które mogłyby wynikać z wieku, rasy, płci, faktu palenia lub niepalenia tytoniu czy też jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na to, że wareniklina nie podlega znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu, upośledzenie czynności wątroby nie powinno mieć żadnego wpływu na farmakokinetykę tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie stwierdzono żadnych zmian farmakokinetyki u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min i ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i ≤ 50 ml/min) ekspozycja na wareniklinę ulegała półtorakrotnemu zwiększeniu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (szacowany klirens kreatyniny > 80 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) ekspozycja na wareniklinę ulegała zwiększeniu 2,1 raza. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wareniklina ulegała skutecznej eliminacji przez hemodializę (patrz punkt 4.2).

*Osoby w podeszłym wieku*
Farmakokinetyka warenikliny u osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (w wieku od 65 do 75 lat) jest podobna do farmakokinetyki tego produktu leczniczego u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.2). Informacje dotyczące osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek podano w punkcie 4.2.

*Dzieci i młodzież*
Farmakokinetykę warenikliny podawanej w pojedynczych oraz wielokrotnych dawkach badano u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (włącznie), i w przybliżeniu była ona proporcjonalna do dawek o zakresie 0,5 mg do 2 mg podawanych raz na dobę. Ekspozycja ustrojowa w stanie stacjonarnym u młodzieży o masie ciała > 55 kg, oceniana na podstawie wyliczenia wartości AUC (0-24) była porównywalna do tych samych dawek stosowanych u dorosłych. W trakcie stosowania dawki 0,5 mg dwa razy na dobę, dobowa ekspozycja na wareniklinę w stanie stacjonarnym, średnio, była wyższa (o około 40%) u młodzieży o masie ciała < 55 kg w porównaniu do pacjentów dorosłych. Produkt CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wykazano jego skuteczności w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.1).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, wpływu na płodność oraz rozwój zarodkowo-płodowy nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. U samców szczurów, którym przez 2 lata podawano wareniklinę, stwierdzono zależny od dawki wzrost częstości występowania zimowiaka (nowotwór wywodzący się z brunatnej tkanki tłuszczowej). U potomstwa samic szczurów, którym w czasie ciąży podawano wareniklinę, stwierdzono zmniejszenie płodności i nasilenie się reakcji wzdrygnięcia na bodziec akustyczny (patrz punkt 4.6). Efekty te obserwowano jedynie przy poziomie ekspozycji uważanym za wystarczająco przekraczający maksymalny poziom ekspozycji dla człowieka, co wskazywałoby na niewielkie znaczenie tego faktu dla praktyki klinicznej. Dane niekliniczne wskazują, że wareniklina ma właściwości pobudzające, aczkolwiek siła jej działania jest niższa od nikotyny. W badaniach klinicznych u ludzi wykazano niski potencjał uzależniający warenikliny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Bezwodny wodorofosforan wapnia
Kroskarmeloza sodowa
Bezwodny dwutlenek krzemu koloidalny
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Triacetyna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Butelki: 2 lata.
Blistry: 3 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Butelka HDPE: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania przeznaczone do kontynuacji leczenia

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 28 x 0,5 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 56 x 0,5 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) wyposażona w zamknięcie zapobiegające przypadkowemu otwarciu przez dzieci oraz indukcyjne uszczelnienie z folii aluminiowej/polietylenu zawierająca tabletki powlekane 56 x 0,5 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2016

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o wymiarach 5 mm x 10 mm.

Jasnoniebieskie, dwuwypukłe tabletki o kształcie przypominającym kapsułkę, z napisem „*Pfizer*" wygrawerowanym na jednej stronie i „CHX 1.0" na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

CHAMPIX jest produktem leczniczym stosowanym w odzwyczajaniu się od palenia tytoniu u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Po zakończeniu trwającego tydzień okresu zwiększania dawki, prowadzonego według poniższego schematu, zaleca się stosowanie warenikliny w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

| | |
|---|---|
| Dni 1 - 3: | 0,5 mg raz na dobę |
| Dni 4 - 7: | 0,5 mg dwa razy na dobę |
| Dzień 8 - zakończenie leczenia: | 1 mg dwa razy na dobę |

Pacjent powinien wyznaczyć sobie termin zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie produktu CHAMPIX powinno zazwyczaj rozpocząć się 1 – 2 tygodnie przed tym terminem (patrz punkt 5.1). Pacjenci powinni przyjmować CHAMPIX przez 12 tygodni.

W przypadku pacjentów, którym udało się zaprzestać palenia tytoniu w ciągu 12 tygodni, można rozważyć zastosowanie dodatkowego 12-tygodniowego okresu leczenia produktem CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę w celu utrzymania abstynencji (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy nie są w stanie lub nie chcą zaprzestać palenia tytoniu od razu, można zastosować stopniowe odzwyczajanie od palenia tytoniu z użyciem produktu CHAMPIX. Pacjenci powinni ograniczyć palenie tytoniu w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia i zaprzestać palenia tytoniu do zakończenia tego okresu. Następnie pacjenci powinni w dalszym ciągu przyjmować produkt CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni, co daje łącznie 24 tygodnie leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci zmotywowani do zerwania z nałogiem, którym nie udało się zaprzestać palenia tytoniu podczas poprzedniego leczenia z zastosowaniem produktu CHAMPIX albo powrócili do nałogu po

leczeniu, mogą odnieść korzyści z kolejnej próby zaprzestania palenia tytoniu wspomaganej produktem leczniczym CHAMPIX (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy nie tolerują działań niepożądanych produktu CHAMPIX, można czasowo lub na stałe zmniejszyć dawkę leku do 0,5 mg dwa razy na dobę.

W leczeniu wspomagającym zaprzestania palenia tytoniu, ryzyko powrotu do nałogu jest zwiększone w okresie bezpośrednio po zakończeniu leczenia. U pacjentów z dużym ryzykiem powrotu do nałogu można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci w podeszłym wieku*
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 5.2). Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, lekarz przepisując tym osobom produkt CHAMPIX powinien wziąć pod uwagę wydolność ich nerek.

*Zaburzenia czynności nerek*
U pacjentów z lekkimi (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min i ≤ 80 ml/min) lub umiarkowanymi (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i ≤ 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, które nie są tolerowane przez pacjentów, dawkowanie można zmniejszyć do 1 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) zalecana dawka produktu CHAMPIX wynosi 1 mg raz na dobę. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę przez pierwsze 3 dni, a następnie dawkę należy zwiększyć do 1 mg raz na dobę. Produktu CHAMPIX nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*
Produkt CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wykazano jego skuteczności w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki CHAMPIX podawane są doustnie i należy połykać je w całości, popijając wodą. CHAMPIX można przyjmować niezależnie od posiłków.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skutki zaprzestania palenia tytoniu

Zmiany fizjologiczne dokonujące się wskutek zaprzestania palenia tytoniu osiągniętego wskutek stosowania produktu CHAMPIX lub bez jego stosowania, mogą zmieniać farmakokinetykę lub

farmakodynamikę niektórych produktów leczniczych, w konsekwencji konieczne może być zmodyfikowanie ich dawkowania (dotyczy to przykładowo teofiliny, warfaryny i insuliny). Ponieważ palenie tytoniu powoduje indukcję CYP1A2, zaprzestanie palenia może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu substratów izoenzymu CYP1A2.

Objawy neuropsychiatryczne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów próbujących zaprzestać palenia za pomocą produktu CHAMPIX zgłaszano zmiany w zachowaniu lub myśleniu, lęk, psychozy, zmiany nastroju, zachowania agresywne, depresję, myśli samobójcze, zachowania i próby samobójcze.

Przeprowadzono duże, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane substancją czynną i placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w celu porównania ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych celem zaprzestania palenia tytoniu, u których występowały w wywiadzie zaburzenia psychiczne oraz u pacjentów bez takich zaburzeń w wywiadzie. Wprowadzono u nich terapię antynikotynową z zastosowaniem warenikliny, bupropionu, nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) lub podawano im placebo. Pierwotny złożony punkt końcowy oceny bezpieczeństwa obejmował neuropsychiatryczne działania niepożądane, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Stosowanie warenikliny zarówno u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, jak i bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie nie było powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych neuropsychiatrycznych działań niepożądanych w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1 **Właściwości farmakodynamiczne** – *Badanie z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz pacjentów, u których takie zdarzenia nie występowały w przeszłości*).

Obniżenie nastroju, rzadko obejmujące myśli samobójcze i próbę samobójczą, może być objawem odstawienia nikotyny.

Lekarze powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów, którzy próbują zaprzestać palenia, niezależnie od tego, czy stosują oni terapię antynikotynową, czy też nie. W razie wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych podczas leczenia warenikliną pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem w celu przeprowadzenia ponownej oceny leczenia.

Zaburzenia psychiczne w wywiadzie

Zaprzestanie palenia z zastosowaniem farmakoterapii lub bez niej było powiązane z zaostrzeniem wcześniej istniejących chorób psychicznych (np. depresji).

Badania kliniczne produktu leczniczego CHAMPIX wspomagającego zaprzestanie palenia tytoniu dostarczyły danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym dotyczącym zaprzestania palenia, neuropsychiatryczne działania niepożądane zgłaszano częściej u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie w porównaniu do pacjentów, którzy nie mieli problemów z zaburzeniami psychicznymi w przeszłości, niezależnie od podjętego leczenia (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

Napady padaczkowe

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano wystąpienie napadów padaczkowych u pacjentów leczonych produktem CHAMPIX, u których w przeszłości występował lub nie występował napad padaczkowy. Produkt CHAMPIX należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z innymi chorobami, które potencjalnie obniżają próg drgawkowy.

Przerwanie stosowania leku

Odstawienie produktu CHAMPIX po zakończeniu leczenia czasami wiązało się z nasileniem drażliwości, naglącą potrzebą palenia tytoniu, stanami depresyjnymi i (lub) bezsennością. Objawy te dotyczyły do 3% leczonych pacjentów. Lekarz przepisujący produkt powinien poinformować odpowiednio pacjenta i omówić lub rozważyć potrzebę stopniowego zmniejszenia dawki.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Pacjentów, którzy stosują produkt CHAMPIX należy pouczyć, aby informowali swoich lekarzy o wystąpieniu nowych lub nasileniu istniejących zdarzeń sercowo-naczyniowych, i aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, niezwłocznie zgłosili się do oddziału pomocy medycznej (patrz punkt 5.1).

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów leczonych warenikliną zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy. Do objawów klinicznych należą: obrzęk twarzy, jamy ustnej (języka, warg i dziąseł), szyi (gardła i krtani) oraz kończyn. Rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego zagrażającego życiu, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej z powodu upośledzenia czynności oddechowej. Pacjenci, u których występują takie objawy, powinni przerwać leczenie warenikliną i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów przyjmujących wareniklinę zgłaszano również rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i rumienia wielopostaciowego. Ponieważ te reakcje skórne mogą zagrażać życiu, pacjenci powinni przerwać leczenie po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki lub reakcji skórnej i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie charakterystyki warenikliny oraz dotychczasowego doświadczenia klinicznego można stwierdzić, że CHAMPIX nie wchodzi w żadne istotne z klinicznego punktu widzenia interakcje z innymi lekami. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu CHAMPIX z wymienionymi niżej lekami nie zaleca się modyfikowania dawkowania żadnego z nich.

Badania *in vitro* wskazują na niskie prawdopodobieństwo wpływu warenikliny na farmakokinetykę związków chemicznych metabolizowanych głównie przez enzymy cytochromu P450.

Ponadto, ze względu na to, że mniej niż 10% warenikliny usuwane jest z organizmu w wyniku jej metabolizmu, jest mało prawdopodobne, aby substancje czynne wpływające na układ cytochromu P450 mogły wpływać na farmakokinetykę warenikliny (patrz punkt 5.2). Z tego też względu nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania produktu CHAMPIX.

Badania *in vitro* wskazują na to, iż wareniklina w stężeniach leczniczych nie hamuje u ludzi transportu nerkowego białek. Z tego też względu jest mało prawdopodobne, aby wareniklina w jakikolwiek sposób wpływała na substancje czynne, które usuwane są z organizmu na drodze wydzielania nerkowego (np. metformina – patrz niżej).

Metformina

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę metforminy. Metformina nie wpływała na farmakokinetykę warenikliny.

Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny i warenikliny zwiększało o 29% układową ekspozycję na wareniklinę z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego warenikliny. W przypadku jednoczesnego stosowania warenikliny i cymetydyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bądź lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy unikać jednoczesnego stosowania cymetydyny i warenikliny.

Digoksyna

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę digoksyny w stanie stacjonarnym.

Warfaryna

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę warfaryny. Wareniklina nie wpływała na czas protrombinowy (INR). Zaprzestanie palenia tytoniu może powodować zmiany w zakresie farmakokinetyki warfaryny (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące wszelkich potencjalnych interakcji między alkoholem i warenikliną. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki nasilenia odurzającego działania alkoholu u pacjentów leczonych warenikliną. Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a stosowaniem warenikliny.

Stosowanie z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu

*Bupropion*
Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę bupropionu w stanie stacjonarnym.

*Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ)*
Kiedy u palaczy tytoniu przez 12 dni stosowano jednocześnie wareniklinę i NTZ w postaci systemu transdermalnego, stwierdzano statystycznie znamienne zmniejszenie średniej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (średnio o 2,6 mmHg) mierzonego w ostatnim dniu badania. W badaniu tym częstość występowania nudności, bólów głowy, wymiotów, zawrotów głowy, niestrawności i zmęczenia była większa w przypadku jednoczesnego stosowania warenikliny i NTZ niż w przypadku stosowania samej NTZ.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu CHAMPIX w skojarzeniu z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania warenikliny u kobiet w okresie ciąży nie wykazały, aby wareniklina powodowała wady rozwojowe lub działała szkodliwie na płód/noworodka (patrz punkt 5.1).

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania warenikliny w okresie ciąży (patrz punkt 5.1).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wareniklina przenika do mleka ludzkiego. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że wareniklina przenika do mleka samic. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu CHAMPIX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu warenikliny na płodność.

Dane niekliniczne oparte na standardowych badaniach płodności samców i samic szczurów nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lek CHAMPIX może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
CHAMPIX może spowodować zawroty głowy, senność i krótkotrwałą utratę świadomości, a zatem może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn ani nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności do momentu stwierdzenia czy produkt leczniczy wpływa na ich zdolność do wykonywania tych działań.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaprzestanie palenia tytoniu wskutek stosowania leków lub bez ich stosowania związane jest z występowaniem różnorodnych objawów. U pacjentów próbujących odzwyczaić się od palenia tytoniu stwierdzano na przykład: nastrój dysforyczny lub depresyjny; bezsenność, drażliwość, frustrację lub gniew; lęk; trudności w skupieniu uwagi; niepokój psychoruchowy; zmniejszoną częstość akcji serca; wzmożone łaknienie lub zwiększenie masy ciała. W przeprowadzonych badaniach nad produktem CHAMPIX nie podejmowano – ani w zakresie konstrukcji owych badań, ani w zakresie analizy ich wyników – żadnych prób oddzielenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem badanego produktu leczniczego od tych prawdopodobnie związanych z odstawieniem nikotyny. Działania niepożądane ustalono na podstawie analizy danych pochodzących z badania fazy 2–3 przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i zaktualizowano o dane zebrane z 18 kontrolowanych placebo badań przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w których uczestniczyło w przybliżeniu 5 000 pacjentów leczonych warenikliną.

U pacjentów leczonych zalecaną dawką 1 mg dwa razy na dobę, którą stosowano po wstępnym okresie stopniowego zwiększania dawkowania, najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności

(28,6%). W większości przypadków nudności pojawiały się we wczesnym okresie leczenia, ich nasilenie było małe lub umiarkowane, i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie wszystkich działań niepożądanych, które wystąpiły z częstością większą niż wśród pacjentów przyjmujących placebo – działania te pogrupowano ze względu na klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania [bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 i <1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 i <1/100) i rzadko (≥ 1/10 000 i <1/1000)]. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono począwszy od najpoważniejszych.

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działania niepożądane** |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Bardzo często | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła |
| Często | Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych |
| Niezbyt często | Zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Rzadko | Zmniejszenie liczby płytek krwi |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Często | Zwiększenie masy ciała, zmniejszone łaknienie, zwiększone łaknienie |
| Niezbyt często | Hiperglikemia |
| Rzadko | Cukrzyca, wzmożone pragnienie |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Bardzo często | Niezwykłe marzenia senne, bezsenność |
| Niezbyt często | Myśli samobójcze, agresja, napady paniki, zaburzenia myślenia, niepokój psychoruchowy, zmiany nastroju, depresja*, lęk*, omamy*, wzmożenie libido, osłabienie libido |
| Rzadko | Psychoza, somnambulizm, zachowania anormalne, dysforia, spowolnienie procesów myślowych |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | Ból głowy |
| Często | Senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku |
| Niezbyt często | Napad padaczkowy, drżenie, ospałość, niedoczulica |
| Rzadko | Incydent sercowo-naczyniowy, wzmożone napięcie mięśniowe, dyzartria, zaburzenia koordynacji, osłabione czucie smaku, zaburzenia okołodobowego rytmu snu |
| Częstość nieznana | Krótkotrwała utrata świadomości |
| **Zaburzenia oka** | |
| Niezbyt często | Zapalenie spojówek, ból oka |
| Rzadko | Mroczki, przebarwienie twardówek, rozszerzenie źrenic, światłowstręt, krótkowzroczność, nadmierne łzawienie |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Niezbyt często | Szum w uszach |
| **Zaburzenia serca** | |
| Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, tachykardia, kołatanie serca, |
| Rzadko | przyspieszenie akcji serca<br>Migotanie przedsionków, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, zmniejszenie amplitudy załamka T w elektrokardiogramie |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Niezbyt często | Zwiększenie ciśnienia tętniczego, uderzenia gorąca |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Często | Duszność, kaszel |
| Niezbyt często | Zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie i obrzęk błony |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
|---|---|
| | śluzowej układu oddechowego, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej zatok przynosowych, zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi, katar |
| Rzadko | Ból krtani, chrapanie |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | Nudności |
| Często | Refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, zaparcia, biegunka, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból zębów, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej |
| Niezbyt często | Obecność świeżej krwi w kale, zapalenie błony śluzowej żołądka, zmiany w rytmie i charakterze wypróżnień,<br>odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł |
| Rzadko | Wymioty krwawe, oddawanie nieprawidłowego stolca, nalot na języku |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Często | Wysypka, świąd |
| Niezbyt często | Rumień, trądzik, nadmierna potliwość, nocne poty |
| Rzadko | Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Często | Ból stawów, ból mięśni, ból pleców |
| Niezbyt często | Kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej |
| Rzadko | Sztywność stawów, zapalenie chrząstek żebrowych |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Niezbyt często | Częstomocz, oddawanie moczu w nocy |
| Rzadko | Cukromocz, wielomocz |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| Niezbyt często | Nadmierne krwawienie menstruacyjne |
| Rzadko | Upławy, zaburzenia funkcji seksualnych |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Często | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie |
| Niezbyt często | Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, choroba grypopodobna, gorączka, osłabienie, złe samopoczucie |
| Rzadko | Uczucie zimna, torbiel |
| **Badania diagnostyczne** | |
| Często | Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby |
| Rzadko | Nieprawidłowości w zakresie składu spermy, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi |
| *Częstość występowania została oszacowana na podstawie obserwacyjnego, kohortowego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu. | |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację produktu nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

W razie przedawkowania należy, zależnie od potrzeb, wdrożyć standardowe postępowanie podtrzymujące.

Wykazano, że wareniklina ulega dializie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2), jednak nie ma żadnego doświadczenia z zastosowaniem dializy po przedawkowaniu.

# 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy; Leki stosowane w leczeniu uzależnień; Leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA03.

Mechanizm działania

Wareniklina z wysokim powinowactwem i selektywnie wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi α4β2, na które działa jako częściowy agonista (związek wykazujący zarówno działanie agonistyczne, przy niższej od nikotyny skuteczności wewnętrznej, jak i antagonistyczne w obecności nikotyny).

W badaniach elektrofizjologicznych *in vitro* i neurochemicznych *in vivo* wykazano, że wareniklina wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi α4β2 pobudzając aktywność pośredniczoną receptorowo, z tym że na znacznie niższym poziomie niż nikotyna. Nikotyna współzawodniczy o to samo miejsce wiążące α4β2 nAChR, w stosunku do którego wareniklina wykazuje większe powinowactwo. Z tego powodu wareniklina może skutecznie blokować zdolność nikotyny do pełnej aktywacji receptorów α4β2 i mezolimbicznego układu dopaminergicznego, który to układ stanowi mechanizm neuronalny odpowiedzialny za zjawisko wzmocnienia i nagrody pojawiające się wskutek palenia tytoniu. Wareniklina wykazuje wysoką selektywność i silniej wiąże się z podtypem α4β2 receptora nikotynowego (Ki=0,15 nM) niż z innymi powszechnie występującymi receptorami nikotynowymi (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki=620 nM, α1βγδ Ki=3,400 nM) czy receptorami innymi niż nikotynowe i z transporterami (Ki > 1μM, z wyjątkiem receptora 5-HT3: Ki=350 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganiu zaprzestania palenia wynika z częściowego działania agonistycznego warenikliny na receptor nikotynowy α4β2 – jej związanie z tym receptorem wywołuje efekt wystarczający do osłabienia objawów głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych (działanie agonistyczne). Efektowi temu towarzyszy zmniejszenie „efektu nagrody” i „efektu wzmocnienia” powodowanych przez palenie, do której to blokady dochodzi wskutek zahamowania wiązania nikotyny przez receptory α4β2 (działanie antagonistyczne).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność zaprzestania palenia tytoniu będzie prawdopodobnie większa w przypadku pacjentów, którzy są zmotywowani do zaprzestania palenia i którzy korzystają z dodatkowych porad i wsparcia.

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganiu zaprzestania palenia tytoniu wykazano w trzech badaniach klinicznych z udziałem osób palących papierosy długotrwale (≥ 10 papierosów dziennie). Łącznie dwa tysiące sześciuset dziewiętnastu (2619) pacjentów otrzymywało CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (po tygodniowym okresie zwiększania dawkowania), 669 pacjentów

otrzymywało bupropion w dawce 150 mg dwa razy na dobę (również po okresie zwiększania dawkowania), a 684 pacjentów otrzymywało placebo.

*Porównawcze badania kliniczne*
W dwóch identycznych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dokonano prospektywnego porównania skuteczności stosowania produktu CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę), bupropionu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (150 mg dwa razy na dobę) i placebo we wspomaganiu rzucania palenia tytoniu. W ramach tych 52-tygodniowych badań pacjenci otrzymywali badany produkt leczniczy przez 12 tygodni, po których następował 40-tygodniowy okres bez leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań był potwierdzony przez oznaczenie poziomu tlenku węgla (CO) odsetek pacjentów utrzymujących w sposób ciągły abstynencję nikotynową przez cztery kolejne tygodnie (4W-CQR, ang. *4-week continuous quit rate*) od 9. do 12. tygodnia badania. Analiza głównego punktu końcowego dla produktu CHAMPIX wykazała jego statystyczną przewagę nad bupropionem i placebo.

Po 40-tygodniowej fazie bez leczenia kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji (CA, ang. *continuous abstinence*) w 52. tygodniu badania. Wskaźnik CA definiowano jako odsetek wszystkich leczonych pacjentów, którzy od 9. do 52. tygodnia badania nie palili (nie zaciągnęli się nawet raz) i u których nie stwierdzono w powietrzu wydychanym CO w ilości > 10 ppm.

Wartości wskaźnika 4W-CQR (dla okresu od 9. do 12. tygodnia badania) oraz wskaźnika CA (dla okresu od 9. do 52. tygodnia badania) dla badania 1 oraz 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

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

*Zgłaszany przez pacjentów głód nikotynowy, objawy abstynencji i „efekt wzmocnienia" powodowane przez palenie tytoniu*
W obu badaniach, podczas okresu aktywnego leczenia głód nikotynowy i objawy odstawienia znamiennie rzadziej występowały u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej CHAMPIX lub bupropion w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Ponadto, CHAMPIX powodował znamiennie większą niż placebo redukcję powodowanego przez palenie „efektu wzmocnienia", który może podtrzymywać zachowania związane z paleniem tytoniu u pacjentów palących podczas leczenia. Podczas długoterminowej fazy obserwacyjnej bez leczenia nie mierzono wpływu warenikliny na głód nikotynowy, objawy odstawienia ani „efekt wzmocnienia" powodowane przez palenie tytoniu.

*Badanie oceniające utrzymywanie się abstynencji*
W trzecim z przeprowadzonych badań oceniano korzyści płynące z zastosowania produktu CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania abstynencji. Pacjenci biorący udział w tym badaniu (n = 1927) otrzymywali w warunkach otwartej próby CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Pacjenci, którzy zaprzestali palenia tytoniu w ciągu pierwszych 12 tygodni badania byli randomizowani do grupy otrzymującej CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę)

lub do grupy otrzymującej placebo – przez kolejne 12 tygodni, przy czym badanie to trwało łącznie 52 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był potwierdzony przez oznaczenie poziomu CO odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję (ang. *continuous abstinence rate*) w okresie od 13. do 24. tygodnia badania w fazie leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję (CA) przez okres od 13. do 52. tygodnia badania.

W badaniu tym wykazano korzyści płynące ze stosowania produktu CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania niepalenia tytoniu w porównaniu z placebo; przewaga terapii produktem CHAMPIX nad placebo pod względem CA utrzymywała się do 52. tygodnia badania. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n = 602 | Placebo n = 604 | Różnica (95%CI) | Iloraz szans (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| CA* od 13. do 24. tygodnia badania | 70,6% | 49,8% | 20,8% (15,4%; 26,2%) | 2,47 (1,95; 3,15) |
| CA* od 13. do 52. tygodnia badania | 44,0% | 37,1% | 6,9% (1,4%; 12,5%) | 1,35 (1,07; 1,70) |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu CHAMPIX u osób rasy czarnej jest ograniczone i nie pozwala na jednoznaczne określenie skuteczności produktu w tej grupie pacjentów.

*Elastyczny termin zaprzestania palenia pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia*
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano u palaczy z elastycznym terminem zaprzestania palenia przypadającym pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia. W badaniu tym, które trwało 24 tygodnie, pacjenci przyjmowali produkt leczniczy przez 12 tygodni, po czym następowała 12-tygodniowa faza obserwacji kontrolnej bez leczenia. Odsetek pacjentów utrzymujących w sposób ciągły abstynencję nikotynową przez cztery kolejne tygodnie (od 9. do 12. tygodnia leczenia) wyniósł 53,9% w przypadku warenikliny wobec 19,4% w przypadku placebo (różnica = 34,5 punktu procentowego, 95% CI: 27,0–42,0%), a odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji w okresie od 9. do 24. tygodnia wyniósł 35,2% w przypadku warenikliny wobec 12,7% w przypadku placebo (różnica = 22,5 punktu procentowego, 95% CI: 15,8–29,1%). Pacjentom, którzy nie chcą lub nie mogą wyznaczyć sobie docelowego terminu zaprzestania palenia w ciągu 1–2 tygodni, można zaproponować rozpoczęcie leczenia, a następnie wybranie własnego terminu zaprzestania palenia w ciągu 5 tygodni.

*Badanie pacjentów leczonych ponownie produktem CHAMPIX*
Produkt CHAMPIX oceniono w prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 494 pacjentów, którzy uprzednio podjęli wspomagane produktem CHAMPIX próby zaprzestania palenia tytoniu, lub którym nie udało się zerwać z nałogiem albo powrócili do nałogu po leczeniu. Z badania wykluczono uczestników, u których podczas poprzedniego leczenia wystąpiło działanie niepożądane o możliwym powiązaniu z produktem. Uczestników zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt CHAMPIX 1 mg dwa razy na dobę (N=249) lub placebo (N=245) przez 12 tygodni leczenia, z okresem kontrolnym do 40 tygodnia po leczeniu. Pacjenci włączeni do tego badania przyjmowali produkt CHAMPIX podczas prób zaprzestania palenia tytoniu w przeszłości (z łącznym okres trwania leczenia minimum dwa tygodnie), co najmniej na trzy miesiące przed rozpoczęciem tego badania i palili przez co najmniej cztery tygodnie.

Wśród pacjentów leczonych produktem CHAMPIX odnotowano wyższy odsetek abstynencji tytoniowej potwierdzonej przez oznaczenie poziomu CO od tygodnia 9. do 12. i od tygodnia 9. do 52.

w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n=249 | Placebo n=245 | Iloraz szans (95% CI), Wartość p |
|---|---|---|---|
| CA* od 9. do 12. tygodnia badania | 45,0% | 11,8% | 7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001 |
| CA* od 9. do 52. tygodnia badania | 20,1% | 3,3% | 9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001 |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

*Stopniowe odzwyczajanie się od palenia tytoniu*
Produkt CHAMPIX oceniano w 52-tygodniowym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, z udziałem 1510 osób, które nie były w stanie lub nie chciały zaprzestać palenia tytoniu w ciągu czterech tygodni, ale które chciały stopniowo zmniejszyć palenie w okresie 12 tygodni przed całkowitym jego zaprzestaniem. Uczestników zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt CHAMPIX 1 mg dwa razy na dobę (n=760) lub placebo (n=750) przez 24 tygodnie leczenia z okresem kontrolnym do 52. tygodnia po leczeniu. Uczestników instruowano, aby zmniejszyli liczbę wypalanych papierosów o co najmniej 50 procent do końca pierwszych czterech tygodni leczenia, a następnie o dalsze 50 procent między czwartym a ósmym tygodniem leczenia, w celu uzyskania całkowitej abstynencji do końca 12. tygodnia. Po początkowej 12-tygodniowej fazie ograniczania palenia, uczestnicy kontynuowali leczenie przez kolejne 12 tygodni. Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję był istotnie wyższy wśród uczestników leczonych produktem CHAMPIX w porównaniu z otrzymującymi placebo; w poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n=760 | Placebo n=750 | Iloraz szans (95% CI), Wartość p |
|---|---|---|---|
| CA* od 15. do 24. tygodnia badania | 32,1% | 6,9% | 8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001 |
| CA* od 21. do 52. tygodnia badania | 27,0% | 9,9% | 4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001 |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

Profil bezpieczeństwa produktu CHAMPIX w tym badaniu był zgodny z wynikami badań przeprowadzonych przed dopuszczeniem go do obrotu.

*Pacjenci z chorobami układu krążenia*
Produkt CHAMPIX badano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów ze stabilną chorobą układu krążenia (inną niż nadciśnienie tętnicze lub występującą oprócz nadciśnienia), która została zdiagnozowana przed ponad 2 miesiącami. Pacjenci stosowali produkt CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (n=353) lub placebo (n=350) przez 12 tygodni, po czym przystępowali do trwającej 40 tygodni fazy obserwacji po leczeniu. Wskaźnik utrzymania w sposób ciągły abstynencji nikotynowej przez 4 kolejne tygodnie (ang. *continuous quit rate*, CQR) w grupach warenikliny i placebo wynosił odpowiednio 47,3% wobec 14,3%, a wskaźnik ciągłej abstynencji (ang. *continuous abstinence,* CA) w okresie od 9. do 52. tygodnia wynosił 19,8% (wareniklina) wobec 7,4% (placebo).

Zgony i poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez komisję, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu (warunki ślepe). Poniższe, zaobserwowane zdarzenia występowały podczas leczenia z częstością ≥ 1% w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia (lub w okresie 30 dni po leczeniu): zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (1,1% wobec 0,3% odpowiednio w grupie pacjentów stosujących CHAMPIX oraz placebo), oraz hospitalizacja z powodu dławicy

piersiowej (0,6% wobec 1,1%). Podczas trwającego 52 tygodnie okresu bez leczenia, do zaobserwowanych zdarzeń należały konieczność wykonania rewaskularyzacji wieńcowej (2,0% wobec 0,6%), hospitalizacje z powodu dławicy piersiowej (1,7% wobec 1,1%) i nowe rozpoznanie choroby naczyń obwodowych (ChNO) lub hospitalizacje w celu wykonania procedury związanej z ChNO (1,4% wobec 0,6%). Niektórzy pacjenci wymagający rewaskularyzacji wieńcowej zostali poddani temu zabiegowi w ramach leczenia zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu dławicy. Podczas 52 tygodni trwania badania, zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych nastąpił u 0,3% pacjentów w ramieniu CHAMPIX i 0,6% pacjentów w ramieniu placebo.

W celu systematycznej oceny bezpieczeństwa produktu CHAMPIX w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, przeprowadzono metaanalizę 15 badań klinicznych, które obejmowały ponad 12-tygodniowy okres leczenia z udziałem 7002 pacjentów (4190 CHAMPIX, 2812 placebo). Metaanaliza obejmowała opisane powyżej badanie pacjentów ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową.

Kluczowa analiza bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmowała częstość występowania oraz czas złożonego punktu końcowego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *ang. Major Adverse Cardiovascular Events*) zdefiniowanych jako śmierć z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Zdarzenia te, zawarte w punkcie końcowym, zostały ocenione przez niezależną komisję, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu (warunki ślepe). Ogólnie, w badaniach zawartych w metaanalizie podczas leczenia wystąpiła niewielka liczba MACE (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Dodatkowo, niewielka liczba MACE wystąpiła do 30. dnia po leczeniu (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%].

Metaanaliza wykazała, że ekspozycja na CHAMPIX wiązała się ze współczynnikiem ryzyka MACE wynoszącym 2,83 (95% przedział ufności od 0,76 do 10,55, p=0,12) u pacjentów podczas leczenia i 1,95 (95% przedział ufności od 0,79 do 4,82, p=0,15) u pacjentów do 30. dnia po leczeniu. Odpowiada to szacunkowemu wzrostowi zdarzeń MACE o odpowiednio 6,5 i 6,3 na 1000 pacjento-lat ekspozycji. Współczynnik ryzyka MACE był większy u pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym paleniem tytoniu w porównaniu do pacjentów bez czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych innych niż palenie tytoniu. Metaanaliza wykazała podobny odsetek przypadków zgonów ze wszystkich przyczyn (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0, 25%]) oraz zgonów z powodu zdarzeń sercowo- naczyniowych (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) w ramieniu CHAMPIX w porównaniu z ramieniem placebo.

*Badanie oceniające bezpieczeństwo dla układu krążenia z udziałem pacjentów z obciążonym i nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym*
Bezpieczeństwo stosowania produktu CHAMPIX dla układu krążenia oceniano w badaniu z udziałem pacjentów z obciążonym i nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym (badanie główne; patrz punkt 5.1 – *Badanie dotyczące bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego*) oraz w przedłużonej fazie tego badania bez leczenia (z 52-tygodniowym okresem kontrolnym) oceniającej bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe z udziałem 4595 z 6293 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne (N = 8058). Spośród wszystkich pacjentów leczonych w badaniu głównym u 1749 (21,7%) stwierdzono umiarkowane ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych według skali Framingham, natomiast u 644 (8,0%) ryzyko to było wysokie.

Głównym punktem końcowym badania oceniającego bezpieczeństwo dla układu krążenia był czas do wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem w trakcie leczenia. Zgony oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe weryfikowała niezależna komisja, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania MACE oraz współczynniki hazardu dla wszystkich grup terapeutycznych w porównaniu z grupą placebo w trakcie leczenia oraz, łącznie, w trakcie leczenia plus 30 dni i do końca trwania badania.

| | **CHAMPIX N = 2016** | **Bupropion N = 2006** | **NTZ N = 2022** | **Placebo N = 2014** |
|---|---|---|---|---|
| ***W trakcie leczenia*** | | | | |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 1 (0,05) | 4 (0,20) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,29 (0,05; 1,68) | 0,50 (0,10; 2,50) | 0,29 (0,05; 1,70) | |
| ***W trakcie leczenia plus 30 dni*** | | | | |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 2 (0,10) | 4 (0,20) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,29 (0,05; 1,70) | 0,51 (0,10; 2,51) | 0,50 (0,10; 2,48) | |
| ***Do końca trwania badania*** | | | | |
| MACE, n (%) | 3 (0,15) | 9 (0,45) | 6 (0,30) | 8 (0,40) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,39 (0,12; 1,27) | 1,09 (0,42; 2,83) | 0,75 (0,26; 2,13) | |

Stosowanie produktu CHAMPIX, bupropionu i NTZ nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów palących wyroby tytoniowe leczonych przez okres do 12 tygodni, a następnie obserwowanych przez okres do 1 roku w porównaniu z grupą placebo, jednak ze względu na stosunkowo niewielką liczbę zdarzeń ogółem nie można całkowicie wykluczyć takiego związku.

*Pacjenci z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę) w zakresie wspomagania rzucenia palenia tytoniu u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią POChP wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W tym trwającym 52 tygodnie badaniu pacjenci przyjmowali produkt przez 12 tygodni, po czym przystępowali do trwającej 40 tygodni fazy obserwacji bez leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był potwierdzony w teście oznaczania stężenia tlenku węgla (CO) w wydychanym powietrzu wskaźnik utrzymania w sposób ciągły abstynencji nikotynowej przez 4 tygodnie (ang. 4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) od 9. do 12. tygodnia, a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów zachowujących ciągłą abstynencję (ang. Continuous Abstinence, CA) w okresie od 9. do 52. tygodnia. Profil bezpieczeństwa warenikliny porównywalny był z profilem zgłaszanym w innych badaniach klinicznych w populacji ogólnej, włączając bezpieczeństwo dla płuc.

Wyniki badania w odniesieniu do wskaźników 4W CQR (od 9. do 12. tygodnia) i CA (od 9. do 52. tygodnia) przedstawiono w tabeli poniżej:

| | **4W CQR** | **CA – tygodnie 9-52** |
|---|---|---|
| CHAMPIX, (n = 248) | 42,3% | 18,5% |
| Placebo, (n = 251) | 8,8% | 5,6% |
| Iloraz szans<br>(CHAMPIX w porównaniu z placebo) | 8,40<br>p < 0,0001 | 4,04<br>p < 0,0001 |

*Badanie u pacjentów z dużą depresją w wywiadzie*
Skuteczność warenikliny została potwierdzona w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym wśród 525 pacjentów z dużą depresją w wywiadzie występującą w ciągu ostatnich 2 lat, i którzy stale otrzymują leczenie. Odsetek zaprzestania palenia tytoniu w tej populacji był podobny do tego zaobserwowanego w populacji ogólnej. Odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję w sposób ciągły w okresie od 9. do 12. tygodnia wynosił 35,9% w grupie pacjentów stosujących wareniklinę wobec 15,6% w grupie placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)), natomiast w okresie od 9. do 52. odpowiednio wynosił 20,3% wobec 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Do najczęstszych działań niepożądanych (≥ 10%) występujących u pacjentów przyjmujących wareniklinę należały: nudności (27,0% wobec 10,4% w grupie placebo), ból głowy (16,8% wobec 11,2%), niezwykłe marzenia senne (11,3% wobec 8,2%), bezsenność (10,9% wobec 4,8%) i drażliwość (10,9% wobec 8,2%). Na podstawie skali oceny psychiatrycznej nie stwierdzono różnic między grupą przyjmującą wareniklinę a grupą otrzymującą placebo, ani nie zaobserwowano ogólnego pogorszenia depresji lub innych objawów psychiatrycznych w trakcie badania w żadnej grupie.

*Badanie u pacjentów ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi*
Bezpieczeństwo i tolerancja warenikliny zostały ocenione w badaniu z użyciem podwójnie ślepej próby z udziałem 128 palaczy ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących leki przeciwpsychotyczne, którzy zostali randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej wareniklinę (1 mg dwa razy na dobę) lub placebo przez 12 tygodni, po czym następował 12-tygodniowy okres bez leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów stosujących wareniklinę należały: nudności (23,8% wobec 14,0% w grupie placebo), ból głowy (10,7% wobec 18,6% w grupie placebo) oraz wymioty (10,7% wobec 9,3% w grupie placebo). Spośród odnotowanych neuropsychicznych działań niepożądanych, jedynie bezsenność występowała w obu grupach u ≥ 5% pacjentów z większym wskaźnikiem występowania w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę niż w grupie placebo (9,5% wobec 4,7%).

Ogólnie, w obu grupach, na podstawie skali oceny psychiatrycznej nie zaobserwowano pogorszenia schizofrenii, nie odnotowano również ogólnych zmian w objawach pozapiramidowych.
W porównaniu do grupy placebo, w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę, odnotowano większy odsetek pacjentów, u których występowały myśli bądź zachowania samobójcze przed włączeniem do badania (przypadki odnotowane w przeciągu życia) oraz po zakończeniu okresu intensywnego leczenia (przypadającego na dzień 33. do 85. po ostatniej dawce leku). Podczas okresu intensywnego leczenia, liczba zdarzeń samobójczych była podobna w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz placebo (odpowiednio 11% wobec 9,3%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z samobójstwem, podczas fazy intensywnego leczenia porównaniu z fazą po leczeniu, nie zmienił się w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę; w grupie placebo, liczba ta była mniejsza w fazie po zakończeniu leczenia. Pomimo, iż nie odnotowano żadnego przypadku samobójstwa, w grupie pacjentów stosujących wareniklinę odnotowano jeden przypadek próby samobójczej, gdzie w przeszłości dochodziło do kilku podobnych prób. Ograniczone dane pochodzące z omówionego powyżej pojedynczego badania dotyczącego

zaprzestania palenia nie są wystarczające, aby móc definitywnie określić bezpieczeństwo u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi.

*Badanie dotyczące bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz pacjentów, u których takie zdarzenia nie występowały w przeszłości*
Stosowanie warenikliny oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym substancją czynną i placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (kohorta osób z zaburzeniami psychicznymi, N=4074) oraz pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie (kohorta osób bez zaburzeń psychicznych, N=3984). Pacjenci w wieku 18–75 lat, palący co najmniej 10 papierosów na dobę, zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących wareniklinę 1 mg dwa razy na dobę, bupropion SR 150 mg dwa razy na dobę, nikotynową terapię zastępczą (NTZ) 21 mg/dobę ze stopniowym zmniejszaniem dawki lub placebo przez okres leczenia obejmujący 12 tygodni; następnie zostali objęci 12-tygodniowym okresem kontrolnym po zakończeniu leczenia.

Pierwotny złożony punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo obejmował następujące neuropsychiatryczne (NPS) działania niepożądane: ciężkie stany lękowe, depresję, złe samopoczucie lub uczucie wrogości, i (lub) umiarkowane lub ciężkie stany pobudzenia, agresję, urojenia, omamy, myśli o popełnieniu zabójstwa, manię, napady paniki, paranoję, psychozę, myśli samobójcze, zachowania samobójcze lub popełnienie samobójstwa.

Poniższa tabela przedstawia pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący odsetek neuropsychiatrycznych działań niepożądanych, w oparciu o grupy leczenia oraz różnice pomiędzy ryzykiem (RD) (95% CI), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w kohorcie osób bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie.

Ponadto, w tabeli tej uwzględniono złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie N=3984** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina** | **Bupropion** | **NTZ** | **Placebo** |
| **Liczba leczonych pacjentów** | 990 | 989 | 1006 | 999 |
| **Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%)** | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| **RD (95% CI) w porównaniu z placebo** | -1,28 (-2,40; -0,15) | -0,08 (-1,37; 1,21) | -0,21 (-1,54;1,12) | |
| **Złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, n (%)** | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramach złożonego punktu końcowego była mała, w obrębie wszystkich grup leczenia i podobna lub mniejsza dla każdej grupy przyjmującej produkty lecznicze zawierające substancję czynną w porównaniu do placebo. Stosowanie warenikliny, bupropionu i NTZ w kohorcie pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie, nie wiązało się ze znacząco zwiększonym ryzykiem występowania neuropsychiatrycznych działań niepożądanych, w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu ze stosowaniem placebo (95% przedziały ufności były niższe lub uwzględniały zero).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli i (lub) zachowania samobójcze w oparciu o skalę oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), był podobny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz grupą otrzymującą placebo w okresie leczenia oraz w okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia, jak przedstawiono to w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie N=3984** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina**<br><br>**N=990**<br>**n (%)** | **Bupropion**<br><br>**N=989**<br>**n (%)** | **NTZ**<br><br>**N=1006**<br>**n (%)** | **Placebo**<br><br>**N=999**<br>**n (%)** |
| **Podczas leczenia** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 988 | 983 | 996 | 995 |
| Myśli i (lub) zachowania samobójcze | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 7 (0,7) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| **W czasie okresu kontrolnego** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 807 | 816 | 800 | 805 |
| Zachowania i (lub) myśli samobójcze | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Myśli samobójcze | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Zgłoszono jeden przypadek popełnienia samobójstwa, który zdarzył się w okresie leczenia. Pacjent otrzymywał placebo i był przydzielony do kohorty osób, u których nie występowały zaburzenia psychiczne.

Poniższa tabela przedstawia pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący częstość występowania neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w oparciu o grupy leczenia oraz różnice pomiędzy ryzykiem (RD) (95% CI), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w kohorcie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. W tabeli tej przedstawiono również indywidualne komponenty punktu końcowego.

Ponadto, w tabeli uwzględniono złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu:

| | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie N=4074** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina** | **Bupropion** | **NTZ** | **Placebo** |
| **Liczba leczonych pacjentów** | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| **Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%)** | 67 (6,5) | 68 (6,7) | 53 (5,2) | 50 (4,9) |
| **RD (95% CI) w porównaniu z placebo** | 1,59 (-0,42; 3,59) | 1,78 (-0,24; 3,81) | 0,37 (-1,53; 2,26) | |
| **Komponenty pierwotnego punktu końcowego obejmującego neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%):** | | | | |
| Stany lękowe[a] | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 6 (0,6) | 2 (0,2) |
| Depresja[a] | 6 (0,6) | 4 (0,4) | 7 (0,7) | 6 (0,6) |
| Złe samopoczucie[a] | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Uczucie wrogości[a] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stany pobudzenia[b] | 25 (2,4) | 29 (2,9) | 21 (2,1) | 22 (2,2) |
| Agresja[b] | 14 (1,4) | 9 (0,9) | 7 (0,7) | 8 (0,8) |
| Urojenia[b] | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 |
| Omamy[b] | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 2 (0,2) |
| Myśli o popełnieniu zabójstwa[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mania[b] | 7 (0,7) | 9 (0,9) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| Napady paniki[b] | 7 (0,7) | 16 (1,6) | 13 (1,3) | 7 (0,7) |
| Paranoja[b] | 1 (0,1) | 0 | 0 | 2 (0,2) |
| Psychoza[b] | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| Zachowania samobójcze[b] | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze[b] | 5 (0,5) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 2 (0,2) |
| Popełnione samobójstwo[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, n (%)** | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

[a] Stopień = działanie niepożądane o ciężkim nasileniu; [b] Stopień = działanie niepożądane o umiarkowanym i ciężkim nasileniu; NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Więcej działań niepożądanych zgłoszono u pacjentów z kohorty osób, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie w porównaniu z kohortą pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie. Częstość występowania działań niepożądanych w ramach złożonego punktu końcowego była większa dla każdej z grup leczenia produktem leczniczym zawierającym substancję czynną w porównaniu do placebo. Jednak stosowanie warenikliny, bupropionu i NTZ w kohorcie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie nie wiązało się ze znacząco zwiększonym ryzykiem wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu do placebo (95% przedział z uwzględnieniem zera).

W kohorcie pacjentów, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie, odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli i (lub) zachowania samobójcze w oparciu o skalę oceny ryzyka

samobójczego Uniwersytetu Columbia (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*) był podobny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz grupą otrzymującą placebo w okresie leczenia oraz w okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia, jak przedstawiono to w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie N=4074** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina**<br><br>**N=1026**<br>**n (%)** | **Bupropion**<br><br>**N=1017**<br>**n (%)** | **NTZ**<br><br>**N=1016**<br>**n (%)** | **Placebo**<br><br>**N=1015**<br>**n (%)** |
| **Podczas leczenia** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 1017 | 1012 | 1006 | 1006 |
| Myśli i (lub) zachowania samobójcze | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 1 (0,1) | 0 | 2 (0,2) |
| Myśli samobójcze | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| **W czasie okresu kontrolnego** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 833 | 836 | 824 | 791 |
| Zachowania i (lub) myśli samobójcze | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Zachowania samobójcze | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

W kohorcie pacjentów, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie nie zgłoszono żadnego przypadku popełnienia samobójstwa.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów leczonych warenikliną w ramach niniejszego badania klinicznego były podobne do działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.

W obu kohortach wśród pacjentów leczonych warenikliną odnotowano wyższy odsetek abstynencji tytoniowej potwierdzonej przez oznaczenie poziomu CO od tygodnia 9. do 12., oraz od tygodnia 9. do 24., w porównaniu do pacjentów otrzymujących bupropion, plastry nikotynowe i placebo (patrz tabela poniżej).

Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności zostały zestawione w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie** | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie** |
|---|---|---|
| **CA 9-12** n/N (%) | | |
| Wareniklina | 382/1005 (38,0%) | 301/1032 (29,2%) |
| Bupropion | 261/1001 (26,1%) | 199/1033 (19,3%) |
| NTZ | 267/1013 (26,4%) | 209/1025 (20,4%) |
| Placebo | 138/1009 (13,7%) | 117/1026 (11,4%) |
| **Porównanie leków:** Iloraz szans (95% CI), wartość p | | |
| Wareniklina wobec placebo | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| Bupropion wobec placebo | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |
| NTZ wobec placebo | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| Wareniklina wobec bupropionu | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| Wareniklina wobec NTZ | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| **CA 9-24** n/N (%) | | |
| Wareniklina | 256/1005 (25,5%) | 189/1032 (18,3%) |
| Bupropion | 188/1001 (18,8%) | 142/1033 (13,7%) |
| NTZ | 187/1013 (18,5%) | 133/1025 (13,0%) |
| Placebo | 106/1009 (10,5%) | 85/1026 (8,3%) |
| **Porównanie leków:** Iloraz szans (95% CI), wartość p | | |
| Wareniklina wobec placebo | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| Bupropion wobec placebo | 2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NTZ wobec placebo | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| Wareniklina wobec bupropionu | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| Wareniklina wobec NTZ | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

CA = odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję; CI = przedział ufności; NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

*Metaanalizy oraz badania obserwacyjne z zakresu bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego*
Analizy danych pochodzących z badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stosowaniem warenikliny w porównaniu do placebo. Ponadto niezależne badania obserwacyjne nie potwierdziły zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów, którym przepisano nikotynową terapię zastępczą (NTZ) lub bupropion.

*Zaprzestanie leczenia*
Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie warenikliną z powodu występowania działań niepożądanych wynosił 11,4% w porównaniu z placebo, gdzie odsetek wynosił 9,7%. W tej grupie odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie warenikliną z powodu najczęściej występujących działań niepożądanych, wynosił: nudności (2,7% w porównaniu do 0,6% w grupie placebo), ból głowy (0,6% w porównaniu do 1,0% w grupie placebo), bezsenność (1,3% w porównaniu do 1,2% w grupie placebo) i nietypowe sny (0,2% w porównaniu do 0,2% w grupie placebo).

Analizy badań klinicznych

Przeprowadzono metaanalizę 5 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań obejmujących 1907 pacjentów (1130 otrzymujących wareniklinę, 777 otrzymujących placebo), w celu oceny myśli i zachowań samobójczych zgodnie ze skalą oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Metaanaliza obejmowała jedno badanie (n=127) z udziałem pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi w wywiadzie i drugie badanie (n=525) z udziałem pacjentów

z depresją w wywiadzie. Wyniki nie wykazały zwiększenia częstości występowania myśli i/lub zachowań samobójczych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, co pokazano w tabeli poniżej. Spośród 55 pacjentów, którzy zgłosili występowanie myśli lub zachowań samobójczych, 48 (24 otrzymujących wareniklinę, 24 otrzymujących placebo) pochodziło z dwóch badań obejmujących pacjentów ze schizofrenią/zaburzeniami schizoafektywnymi lub depresją w wywiadzie. W trzech pozostałych badaniach niewielu pacjentów zgłosiło takie zdarzenia (4 otrzymujących wareniklinę, 3 otrzymujących placebo).

**Liczba pacjentów i ryzyko względne występowania myśli i zachowań samobójczych zgodnie ze skalą C-SSRS na podstawie metaanalizy 5 badań klinicznych porównujących wareniklinę z placebo:**

| | **Wareniklina** (n=1130) | **Placebo** (n=777) |
|---|---|---|
| Pacjenci z myślami i/lub zachowaniami samobójczymi* [n (%)]** | 28 (2,5) | 27 (3,5) |
| Ekspozycja w pacjento-latach | 325 | 217 |
| Ryzyko względne# (RR; 95% CI) | 0,79 (0,46; 1,36) | |

* Wśród tych pacjentów jeden w każdej grupie terapeutycznej zgłosił zachowanie samobójcze
** Pacjenci, u których zdarzenia wystąpiły najpóźniej w ciągu 30 dni po leczeniu; % nie są ważone wg badań
# RR zapadalności na 100 pacjento-lat

Przeprowadzono metaanalizę 18 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań klinicznych w celu oceny bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego warenikliny. Te badania obejmowały 5 opisanych wyżej badań z zastosowaniem skali C-SSRS, i obejmowały łącznie 8521 pacjentów (5072 otrzymujących wareniklinę, 3449 otrzymujących placebo), spośród których niektórzy mieli zaburzenia psychiczne. Wyniki wykazały podobną częstość występowania neuropsychiatrycznych działań niepożądanych łącznie, poza zaburzeniami snu, u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, przy czym ryzyko względne (RR) wyniosło 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Zebrane dane z tych 18 badań wykazały podobną częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń psychiatrycznych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Poniższa tabela opisuje najczęściej zgłaszane (≥ 1%) kategorie działań niepożądanych związane z bezpieczeństwem psychiatrycznym, poza zaburzeniami snu.

**Psychiatryczne działania niepożądane występujące u ≥ 1% pacjentów na podstawie zebranych danych z 18 badań klinicznych:**

| | **Wareniklina** (n=5072) | **Placebo** (n=3449) |
|---|---|---|
| Zaburzenia i objawy lękowe | 253 (5,0) | 206 (6,0) |
| Depresyjne zaburzenia nastroju | 179 (3,5) | 108 (3,1) |
| Zaburzenia nastroju NEC* | 116 (2,3) | 53 (1,5) |

* NEC = Not Elsewhere Classified — gdzie indziej niesklasyfikowane
Wartości liczbowe (procentowe) odpowiadają liczbie pacjentów zgłaszających zdarzenie

Badania obserwacyjne

W czterech badaniach obserwacyjnych, z których każde obejmowało od 10 000 do 30 000 pacjentów otrzymujących wareniklinę w dostosowanych analizach, porównano ryzyko poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych, w tym hospitalizacji w szpitalu neuropsychiatrycznym oraz samookaleczenia prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu, u pacjentów leczonych warenikliną względem pacjentów, którym przepisano NTZ lub bupropion. Wszystkie badania były retrospektywnymi badaniami kohortowymi i obejmowały zarówno pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie, jak i bez. Choć we wszystkich badaniach wykorzystano metody statystyczne dla uwzględnienia czynników

zakłócających, w tym preferencyjnego przepisania warenikliny zdrowszym pacjentom, mogą występować rezydualne czynniki zakłócające.

W dwóch badaniach nie stwierdzono różnic w przypadku ryzyka hospitalizacji w szpitalu neuropsychiatrycznym między pacjentami otrzymującymi wareniklinę a pacjentami używającymi plastrów nikotynowych (hazard względny [HR] 1,14; 95% przedział ufności [CI]: 0,56-2,34 w pierwszym badaniu oraz 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 w drugim badaniu). Moc statystyczna tych dwóch badań w zakresie wykrycia takich różnic była ograniczona. W trzecim badaniu wykazano brak różnic ryzyka psychiatrycznych działań niepożądanych zdiagnozowanych podczas wizyty w oddziale ratunkowym lub na izbie przyjęć między pacjentami otrzymującymi wareniklinę a pacjentami otrzymującymi bupropion (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Na podstawie zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, bupropion może się wiązać z ryzykiem wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych.

Czwarte badanie wykazało, że nie ma dowodu na zwiększenie ryzyka samookaleczenia prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu (HR 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) u pacjentów otrzymujących wareniklinę w porównaniu do pacjentów, którym przepisano NTZ. Wykryte przypadki samobójstw były rzadkie w ciągu trzech miesięcy po rozpoczęciu przez pacjentów leczenia dowolnym lekiem (dwa przypadki wśród 31 260 pacjentów otrzymujących wareniklinę i sześć przypadków wśród 81 545 pacjentów stosujących NTZ).

Badanie kohortowe dotyczące ciąży

W populacyjnym badaniu kohortowym porównywano niemowlęta narażone na działanie produktu CHAMPIX *in utero* (N = 335) z niemowlętami urodzonymi przez matki, które paliły wyroby tytoniowe w okresie ciąży (N = 78 412) oraz z niemowlętami urodzonymi przez matki niepalące (N = 806 438). W badaniu tym wykazano, że w grupie niemowląt narażonych na działanie produktu CHAMPIX *in utero* w porównaniu z grupą niemowląt urodzonych przez matki, które paliły wyroby tytoniowe w okresie ciąży, występował niższy odsetek wad wrodzonych (3,6% w porównaniu z 4,3%), urodzeń martwych (0,3% w porównaniu z 0,5%), przedwczesnych porodów (7,5% w porównaniu z 7,9%), zbyt niskiej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego (12,5% w porównaniu z 17,1%) oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (3,6% w porównaniu z 5,4%).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 312 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat, którzy w okresie 30 dni przed rekrutacją do badania palili średnio co najmniej 5 papierosów dziennie i uzyskali wynik co najmniej 4 punktów w teście uzależnienia od nikotyny Fagerströma. Pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na wiek (12–16 lat i 17–19 lat) i masę ciała (≤ 55 kg i > 55 kg). Po dwutygodniowym zwiększaniu dawki pacjenci o masie ciała > 55 kg zrandomizowani do grupy leczonej warenikliną otrzymywali dawkę 1 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca dużą dawkę) albo 0,5 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca małą dawkę), natomiast pacjenci o masie ciała ≤ 55 kg otrzymywali dawkę 0,5 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca dużą dawkę) albo 0,5 mg raz na dobę (grupa otrzymująca małą dawkę). Pacjenci byli poddawani leczeniu przez 12 tygodni, po czym następowała przerwa w leczeniu trwająca 40 tygodni. Ponadto przez cały okres badania pacjenci korzystali z dostosowanego do wieku poradnictwa.

W poniższej tabeli danych z powyższego badania dotyczącego dzieci i młodzieży przedstawiono porównanie odsetka pacjentów zachowujących ciągłą abstynencję (CAR, ang. *continuous abstinence rate*) z okresu od 9. do 12. tygodnia badania, co zostało potwierdzone testem na obecność kotyniny w moczu, dla całej badanej populacji oraz dla populacji dzieci i młodzieży w wieku 12–17 lat.

| **CAR 9-12 (%)** | **Cała badana populacja n/N (%)** | **Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat** |
|---|---|---|

| | | n/N (%) |
|---|---|---|
| Duża dawka warenikliny | 22/109 (20,2%) | 15/80 (18,8%) |
| Mała dawka warenikliny | 28/103 (27,2%) | 25/78 (32,1%) |
| Placebo | 18/100 (18,0%) | 13/76 (17,1%) |
| **Porównanie leczonych grup** | **Iloraz szans dla CAR 9-12 (95% CI) [wartość p]** | |
| Duża dawka warenikliny w porównaniu z placebo | 1,18 (0,59; 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50; 2,56) [0,7753] |
| Mała dawka warenikliny w porównaniu z placebo | 1,73 (0,88; 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]* |

** Ta wartość p nie jest uważana za statystycznie istotną. Określone w protokole badania procedury testowania statystycznego wstrzymano po stwierdzeniu braku istotności statystycznej, po porównaniu grupy pacjentów leczonych dużą dawką warenikliny z grupą otrzymującą placebo w ramach ogólnego badania klinicznego.*

CI = przedział ufności; N = liczba zrandomizowanych pacjentów; n = liczba osób zgłaszających podczas każdej wizyty, licząc od 9. do 12. tygodnia (włącznie), całkowitą abstynencję w paleniu oraz używaniu innych produktów zawierających nikotynę od ostatniej wizyty w ramach badania / ostatniego kontaktu (w dzienniczku używania produktów nikotynowych), u których podczas tych wizyt potwierdzono to testem na obecność kotyniny w moczu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu wareniklina zwykle osiąga w ciągu 3–4 godzin od podania doustnego. Kiedy zdrowym ochotnikom podawano produkt w dawkach wielokrotnych, stan stacjonarny osiągany był w ciągu 4 dni. Po podaniu doustnym wchłanianie produktu jest praktycznie całkowite, a dostępność układowa jest wysoka. Na dostępność biologiczną warenikliny po podaniu doustnym nie ma żadnego wpływu obecność pokarmu ani pora podawania produktu.

Dystrybucja

Wareniklina ulega dystrybucji do tkanek, w tym do mózgu. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosiła 415 litrów (%CV = 50) w stanie stacjonarnym. Stopień wiązania warenikliny z białkami osocza jest niski (≤ 20%) i niezależny od wieku i wydolności nerek. U gryzoni wareniklina transportowana jest przez łożysko i przenika do mleka.

Metabolizm

Wareniklina w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi – 92% produktu ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej, a mniej niż 10% wydalane jest w postaci metabolitów. Do metabolitów obecnych w moczu należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny oraz hydroksywareniklina. W krwi krążącej wareniklina występuje w 91% w postaci niezmienionej. Do metabolitów obecnych w krwi krążącej należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny i N-glukozylowareniklina.

Jak wykazują badania *in vitro*, wareniklina nie hamuje aktywności enzymów układu cytochromu P450 ($IC_{50}$ > 6400 ng/ml). Zbadane enzymy układu cytochromu P450 to: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4/5. Ponadto w badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich hepatocytach wykazano, że wareniklina nie indukuje aktywności enzymów 1A2 i 3A4 układu cytochromu P450. Jest zatem mało prawdopodobne, aby wareniklina zmieniała farmakokinetykę związków, w których metabolizmie główną rolę odgrywają enzymy układu cytochromu P450.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji warenikliny wynosi około 24 godzin. Eliminacja nerkowa warenikliny odbywa się głównie drogą filtracji kłębuszkowej oraz aktywnego wydzielania cewkowego pośredniczonego przez transporter dla kationów organicznych OCT2 (patrz punkt 4.5).

Liniowość lub nieliniowość

Wareniklina w dawce pojedynczej (0,1 –3 mg) oraz po podaniu wielokrotnym (1–3 mg/dobę) wykazuje kinetykę liniową.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Ukierunkowane badania farmakokinetyki oraz farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały żadnych znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce warenikliny, które mogłyby wynikać z wieku, rasy, płci, faktu palenia lub niepalenia tytoniu czy też jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych.

*Zaburzenia czynności wątroby*
Ze względu na to, że wareniklina nie podlega znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu, upośledzenie czynności wątroby nie powinno mieć żadnego wpływu na farmakokinetykę tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie stwierdzono żadnych zmian farmakokinetyki u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min i ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i ≤ 50 ml/min) ekspozycja na wareniklinę ulegała półtorakrotnemu zwiększeniu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (szacowany klirens kreatyniny > 80 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) ekspozycja na wareniklinę ulegała zwiększeniu 2,1 raza. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wareniklina ulegała skutecznej eliminacji przez hemodializę (patrz punkt 4.2).

*Osoby w podeszłym wieku*
Farmakokinetyka warenikliny u osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (w wieku od 65 do 75 lat) jest podobna do farmakokinetyki tego produktu leczniczego u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.2). Informacje dotyczące osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek podano w punkcie 4.2.

*Dzieci i młodzież*
Farmakokinetykę warenikliny podawanej w pojedynczych oraz wielokrotnych dawkach badano u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (włącznie), i w przybliżeniu była ona proporcjonalna do dawek o zakresie 0,5 mg do 2 mg podawanych raz na dobę. Ekspozycja ustrojowa w stanie stacjonarnym u młodzieży o masie ciała > 55 kg, oceniana na podstawie wyliczenia wartości AUC (0-24) była porównywalna do tych samych dawek stosowanych u dorosłych. W trakcie stosowania dawki 0,5 mg dwa razy na dobę, dobowa ekspozycja na wareniklinę w stanie stacjonarnym, średnio, była wyższa (o około 40%) u młodzieży o masie ciała < 55 kg w porównaniu do pacjentów dorosłych. Produkt CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wykazano jego skuteczności w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.1).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, wpływu na płodność oraz rozwój zarodkowo-płodowy nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. U samców szczurów, którym przez 2 lata podawano wareniklinę, stwierdzono zależny od

dawki wzrost częstości występowania zimowiaka (nowotwór wywodzący się z brunatnej tkanki tłuszczowej). U potomstwa samic szczurów, którym w czasie ciąży podawano wareniklinę, stwierdzono zmniejszenie płodności i nasilenie się reakcji wzdrygnięcia na bodziec akustyczny (patrz punkt 4.6). Efekty te obserwowano jedynie przy poziomie ekspozycji uważanym za wystarczająco przekraczający maksymalny poziom ekspozycji dla człowieka, co wskazywałoby na niewielkie znaczenie tego faktu dla praktyki klinicznej. Dane niekliniczne wskazują, że wareniklina ma właściwości pobudzające, aczkolwiek siła jej działania jest niższa od nikotyny. W badaniach klinicznych u ludzi wykazano niski potencjał uzależniający warenikliny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Bezwodny wodorofosforan wapnia
Kroskarmeloza sodowa
Bezwodny dwutlenek krzemu koloidalny
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Lak glinowy indygotyny (E132)
Triacetyna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Butelki: 2 lata.
Blistry: 3 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Butelka HDPE: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania przeznaczone do kontynuacji leczenia

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 28 x 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 56 x 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 28 x 1 mg w kartoniku.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 56 x 1 mg w kartoniku.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 112 x 1 mg w kartoniku.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową umieszczone w opakowaniu zawierającym tabletki powlekane 140 x 1 mg w kartoniku.

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) wyposażona w zamknięcie zapobiegające przypadkowemu otwarciu przez dzieci oraz indukcyjne uszczelnienie z folii aluminiowej/polietylenu zawierająca tabletki powlekane 56 x 1 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2016

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg tabletki powlekane
CHAMPIX 1 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg warenikliny (w postaci winianu).
Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane o mocy 0,5 mg o wymiarach 4 mm x 8 mm: Białe, dwuwypukłe tabletki o kształcie przypominającym kapsułkę, z napisem „*Pfizer*" wygrawerowanym na jednej stronie i „CHX 0.5" na drugiej.

Tabletki powlekane o mocy 1 mg o wymiarach 5 mm x 10 mm: Jasnoniebieskie, dwuwypukłe tabletki o kształcie przypominającym kapsułkę, z napisem „*Pfizer*" wygrawerowanym na jednej stronie i „CHX 1.0" na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

CHAMPIX jest produktem leczniczym stosowanym w odzwyczajaniu się od palenia tytoniu u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Po zakończeniu trwającego tydzień okresu zwiększania dawki, prowadzonego według poniższego schematu, zaleca się stosowanie warenikliny w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

| | |
|---|---|
| Dni 1 – 3: | 0,5 mg raz na dobę |
| Dni 4 – 7: | 0,5 mg dwa razy na dobę |
| Dzień 8 – zakończenie leczenia: | 1 mg dwa razy na dobę |

Pacjent powinien wyznaczyć sobie termin zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie produktu CHAMPIX powinno zazwyczaj rozpocząć się 1 – 2 tygodnie przed tym terminem (patrz punkt 5.1). Pacjenci powinni przyjmować CHAMPIX przez 12 tygodni.

W przypadku pacjentów, którym udało się zaprzestać palenia tytoniu w ciągu 12 tygodni, można rozważyć zastosowanie dodatkowego 12-tygodniowego okresu leczenia produktem CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę w celu utrzymania abstynencji (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy nie są w stanie lub nie chcą zaprzestać palenia tytoniu od razu, można zastosować stopniowe odzwyczajanie od palenia tytoniu z użyciem produktu CHAMPIX. Pacjenci powinni ograniczyć palenie tytoniu w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia i zaprzestać palenia

tytoniu do zakończenia tego okresu. Następnie pacjenci powinni w dalszym ciągu przyjmować produkt CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni, co daje łącznie 24 tygodnie leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci zmotywowani do zerwania z nałogiem, którym nie udało się zaprzestać palenia tytoniu podczas poprzedniego leczenia z zastosowaniem produktu CHAMPIX albo powrócili do nałogu po leczeniu, mogą odnieść korzyści z kolejnej próby zaprzestania palenia tytoniu wspomaganej produktem leczniczym CHAMPIX (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy nie tolerują działań niepożądanych produktu CHAMPIX, można czasowo lub na stałe zmniejszyć dawkę leku do 0,5 mg dwa razy na dobę.

W leczeniu wspomagającym zaprzestania palenia tytoniu, ryzyko powrotu do nałogu jest zwiększone w okresie bezpośrednio po zakończeniu leczenia. U pacjentów z dużym ryzykiem powrotu do nałogu można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci w podeszłym wieku*
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 5.2). Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, lekarz przepisując tym osobom produkt CHAMPIX powinien wziąć pod uwagę wydolność ich nerek.

*Zaburzenia czynności nerek*
U pacjentów z lekkimi (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min i ≤ 80 ml/min) lub umiarkowanymi (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i ≤ 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, które nie są tolerowane przez pacjentów, dawkowanie można zmniejszyć do 1 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) zalecana dawka produktu CHAMPIX wynosi 1 mg raz na dobę. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę przez pierwsze 3 dni, a następnie dawkę należy zwiększyć do 1 mg raz na dobę. Produktu CHAMPIX nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*
Produkt CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wykazano jego skuteczności w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki CHAMPIX podawane są doustnie i należy połykać je w całości, popijając wodą. CHAMPIX można przyjmować niezależnie od posiłków.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skutki zaprzestania palenia tytoniu

Zmiany fizjologiczne dokonujące się wskutek zaprzestania palenia tytoniu osiągniętego wskutek stosowania produktu CHAMPIX lub bez jego stosowania, mogą zmieniać farmakokinetykę lub farmakodynamikę niektórych produktów leczniczych, w konsekwencji konieczne może być zmodyfikowanie ich dawkowania (dotyczy to przykładowo teofiliny, warfaryny i insuliny). Ponieważ palenie tytoniu powoduje indukcję CYP1A2, zaprzestanie palenia może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu substratów izoenzymu CYP1A2.

Objawy neuropsychiatryczne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów próbujących zaprzestać palenia za pomocą produktu CHAMPIX zgłaszano zmiany w zachowaniu lub myśleniu, lęk, psychozy, zmiany nastroju, zachowania agresywne, depresję, myśli samobójcze, zachowania i próby samobójcze.

Przeprowadzono duże, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane substancją czynną i placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w celu porównania ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych celem zaprzestania palenia tytoniu, u których występowały w wywiadzie zaburzenia psychiczne oraz u pacjentów bez takich zaburzeń w wywiadzie. Wprowadzono u nich terapię antynikotynową z zastosowaniem warenikliny, bupropionu, nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) lub podawano im placebo. Pierwotny złożony punkt końcowy oceny bezpieczeństwa obejmował neuropsychiatryczne działania niepożądane, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Stosowanie warenikliny zarówno u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, jak i bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie nie było powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych neuropsychiatrycznych działań niepożądanych w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1 **Właściwości farmakodynamiczne** – *Badanie z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz pacjentów, u których takie zdarzenia nie występowały w przeszłości*).

Obniżenie nastroju, rzadko obejmujące myśli samobójcze i próbę samobójczą, może być objawem odstawienia nikotyny.

Lekarze powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów, którzy próbują zaprzestać palenia, niezależnie od tego, czy stosują oni terapię antynikotynową, czy też nie. W razie wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych podczas leczenia warenikliną pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem w celu przeprowadzenia ponownej oceny leczenia.

Zaburzenia psychiczne w wywiadzie

Zaprzestanie palenia z zastosowaniem farmakoterapii lub bez niej było powiązane z zaostrzeniem wcześniej istniejących chorób psychicznych (np. depresji).

Badania kliniczne produktu leczniczego CHAMPIX wspomagającego zaprzestanie palenia tytoniu dostarczyły danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym dotyczącym zaprzestania palenia, neuropsychiatryczne działania niepożądane zgłaszano częściej u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie w porównaniu do pacjentów, którzy nie mieli problemów z zaburzeniami psychicznymi w przeszłości, niezależnie od podjętego leczenia (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

Napady padaczkowe

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano wystąpienie napadów padaczkowych u pacjentów leczonych produktem CHAMPIX, u których w przeszłości występował lub nie występował napad padaczkowy. Produkt CHAMPIX należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z innymi chorobami, które potencjalnie obniżają próg drgawkowy.

Przerwanie stosowania leku

Odstawienie produktu CHAMPIX po zakończeniu leczenia czasami wiązało się z nasileniem drażliwości, naglącą potrzebą palenia tytoniu, stanami depresyjnymi i (lub) bezsennością. Objawy te dotyczyły do 3% leczonych pacjentów. Lekarz przepisujący produkt powinien poinformować odpowiednio pacjenta i omówić lub rozważyć potrzebę stopniowego zmniejszenia dawki.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Pacjentów, którzy stosują produkt CHAMPIX należy pouczyć, aby informowali swoich lekarzy o wystąpieniu nowych lub nasileniu istniejących zdarzeń sercowo-naczyniowych, i aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, niezwłocznie zgłosili się do oddziału pomocy medycznej (patrz punkt 5.1).

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów leczonych warenikliną zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy. Do objawów klinicznych należą: obrzęk twarzy, jamy ustnej (języka, warg i dziąseł), szyi (gardła i krtani) oraz kończyn. Rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego zagrażającego życiu, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej z powodu upośledzenia czynności oddechowej. Pacjenci, u których występują takie objawy, powinni przerwać leczenie warenikliną i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów przyjmujących wareniklinę zgłaszano również rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i rumienia wielopostaciowego. Ponieważ te reakcje skórne mogą zagrażać życiu, pacjenci powinni przerwać leczenie po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki lub reakcji skórnej i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie charakterystyki warenikliny oraz dotychczasowego doświadczenia klinicznego można stwierdzić, że CHAMPIX nie wchodzi w żadne istotne z klinicznego punktu widzenia interakcje z innymi lekami. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu CHAMPIX z wymienionymi niżej lekami nie zaleca się modyfikowania dawkowania żadnego z nich.

Badania *in vitro* wskazują na niskie prawdopodobieństwo wpływu warenikliny na farmakokinetykę związków chemicznych metabolizowanych głównie przez enzymy cytochromu P450.

Ponadto, ze względu na to, że mniej niż 10% warenikliny usuwane jest z organizmu w wyniku jej metabolizmu, jest mało prawdopodobne, aby substancje czynne wpływające na układ cytochromu P450 mogły wpływać na farmakokinetykę warenikliny (patrz punkt 5.2). Z tego też względu nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania produktu CHAMPIX.

Badania *in vitro* wskazują na to, iż wareniklina w stężeniach leczniczych nie hamuje u ludzi transportu nerkowego białek. Z tego też względu jest mało prawdopodobne, aby wareniklina w jakikolwiek sposób wpływała na substancje czynne, które usuwane są z organizmu na drodze wydzielania nerkowego (np. metformina – patrz niżej).

Metformina

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę metforminy. Metformina nie wpływała na farmakokinetykę warenikliny.

Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny i warenikliny zwiększało o 29% układową ekspozycję na wareniklinę z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego warenikliny. W przypadku jednoczesnego stosowania warenikliny i cymetydyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bądź lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy unikać jednoczesnego stosowania cymetydyny i warenikliny.

Digoksyna

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę digoksyny w stanie stacjonarnym.

Warfaryna

Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę warfaryny. Wareniklina nie wpływała na czas protrombinowy (INR). Zaprzestanie palenia tytoniu może powodować zmiany w zakresie farmakokinetyki warfaryny (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące wszelkich potencjalnych interakcji między alkoholem i warenikliną. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki nasilenia odurzającego działania alkoholu u pacjentów leczonych warenikliną. Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a stosowaniem warenikliny.

Stosowanie z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu

*Bupropion*
Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę bupropionu w stanie stacjonarnym.

*Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ)*
Kiedy u palaczy tytoniu przez 12 dni stosowano jednocześnie wareniklinę i NTZ w postaci systemu transdermalnego, stwierdzano statystycznie znamienne zmniejszenie średniej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (średnio o 2,6 mmHg) mierzonego w ostatnim dniu badania. W badaniu tym częstość występowania nudności, bólów głowy, wymiotów, zawrotów głowy, niestrawności i zmęczenia była większa w przypadku jednoczesnego stosowania warenikliny i NTZ niż w przypadku stosowania samej NTZ.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu CHAMPIX w skojarzeniu z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania warenikliny u kobiet w okresie ciąży nie wykazały, aby wareniklina powodowała wady rozwojowe lub działała szkodliwie na płód/noworodka (patrz punkt 5.1).

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania warenikliny w okresie ciąży (patrz punkt 5.1).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wareniklina przenika do mleka ludzkiego. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że wareniklina przenika do mleka samic. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu CHAMPIX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu warenikliny na płodność.

Dane niekliniczne oparte na standardowych badaniach płodności samców i samic szczurów nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lek CHAMPIX może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
CHAMPIX może spowodować zawroty głowy, senność i krótkotrwałą utratę świadomości, a zatem może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn ani nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności do momentu stwierdzenia czy produkt leczniczy wpływa na ich zdolność do wykonywania tych działań.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaprzestanie palenia tytoniu wskutek stosowania leków lub bez ich stosowania związane jest z występowaniem różnorodnych objawów. U pacjentów próbujących odzwyczaić się od palenia tytoniu stwierdzano na przykład: nastrój dysforyczny lub depresyjny; bezsenność, drażliwość, frustrację lub gniew; lęk; trudności w skupieniu uwagi; niepokój psychoruchowy; zmniejszoną częstość akcji serca; wzmożone łaknienie lub zwiększenie masy ciała. W przeprowadzonych badaniach nad produktem CHAMPIX nie podejmowano – ani w zakresie konstrukcji owych badań, ani w zakresie analizy ich wyników – żadnych prób oddzielenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem badanego produktu leczniczego od tych prawdopodobnie związanych z odstawieniem nikotyny. Działania niepożądane ustalono na podstawie analizy danych pochodzących z badania fazy 2–3 przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i zaktualizowano o dane zebrane z 18 kontrolowanych placebo badań przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w których uczestniczyło w przybliżeniu 5 000 pacjentów leczonych warenikliną.

U pacjentów leczonych zalecaną dawką 1 mg dwa razy na dobę, którą stosowano po wstępnym okresie stopniowego zwiększania dawkowania, najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności (28,6%). W większości przypadków nudności pojawiały się we wczesnym okresie leczenia, ich nasilenie było małe lub umiarkowane, i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie wszystkich działań niepożądanych, które wystąpiły z częstością większą niż wśród pacjentów przyjmujących placebo – działania te pogrupowano ze względu na klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania [bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 i <1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 i <1/100) i rzadko (≥ 1/10 000 i <1/1000)]. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono począwszy od najpoważniejszych.

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działania niepożądane** |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Bardzo często | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła |
| Często | Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych |
| Niezbyt często | Zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Rzadko | Zmniejszenie liczby płytek krwi |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Często | Zwiększenie masy ciała, zmniejszone łaknienie, zwiększone łaknienie |
| Niezbyt często | Hiperglikemia |
| Rzadko | Cukrzyca, wzmożone pragnienie |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Bardzo często | Niezwykłe marzenia senne, bezsenność |
| Niezbyt często | Myśli samobójcze, agresja, napady paniki, zaburzenia myślenia, niepokój psychoruchowy, zmiany nastroju, depresja*, lęk*, omamy*, wzmożenie libido, osłabienie libido |
| Rzadko | Psychoza, somnambulizm, zachowania anormalne, dysforia, spowolnienie procesów myślowych |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | Ból głowy |
| Często | Senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku |
| Niezbyt często | Napad padaczkowy, drżenie, ospałość, niedoczulica |
| Rzadko | Incydent sercowo-naczyniowy, wzmożone napięcie mięśniowe, dyzartria, zaburzenia koordynacji, osłabione czucie smaku, zaburzenia okołodobowego rytmu snu |
| Częstość nieznana | Krótkotrwała utrata świadomości |
| **Zaburzenia oka** | |
| Niezbyt często | Zapalenie spojówek, ból oka |
| Rzadko | Mroczki, przebarwienie twardówek, rozszerzenie źrenic, światłowstręt, krótkowzroczność, nadmierne łzawienie |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Niezbyt często | Szum w uszach |
| **Zaburzenia serca** | |
| Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, tachykardia, kołatanie serca, |
| Rzadko | przyspieszenie akcji serca<br>Migotanie przedsionków, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, zmniejszenie amplitudy załamka T w elektrokardiogramie |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Niezbyt często | Zwiększenie ciśnienia tętniczego, uderzenia gorąca |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
|---|---|
| Często | Duszność, kaszel |
| Niezbyt często | Zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej układu oddechowego, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej zatok przynosowych, zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi, katar |
| Rzadko | Ból krtani, chrapanie |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | Nudności |
| Często | Refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, zaparcia, biegunka, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból zębów, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej |
| Niezbyt często | Obecność świeżej krwi w kale, zapalenie błony śluzowej żołądka, , zmiany w rytmie i charakterze wypróżnień, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł |
| Rzadko | Wymioty krwawe, oddawanie nieprawidłowego stolca, nalot na języku |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Często | Wysypka, świąd |
| Niezbyt często | Rumień, trądzik, nadmierna potliwość, nocne poty |
| Rzadko | Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Często | Ból stawów, ból mięśni, ból pleców |
| Niezbyt często | Kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej |
| Rzadko | Sztywność stawów, zapalenie chrząstek żebrowych |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Niezbyt często | Częstomocz, oddawanie moczu w nocy |
| Rzadko | Cukromocz, wielomocz |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| Niezbyt często | Nadmierne krwawienie menstruacyjne |
| Rzadko | Upławy, zaburzenia funkcji seksualnych |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Często | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie |
| Niezbyt często | Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, choroba grypopodobna, gorączka, osłabienie, złe samopoczucie |
| Rzadko | Uczucie zimna, torbiel |
| **Badania diagnostyczne** | |
| Często | Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby |
| Rzadko | Nieprawidłowości w zakresie składu spermy, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi |
| *Częstość występowania została oszacowana na podstawie obserwacyjnego, kohortowego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu. | |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację produktu nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

W razie przedawkowania należy, zależnie od potrzeb, wdrożyć standardowe postępowanie podtrzymujące.

Wykazano, że wareniklina ulega dializie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2), jednak nie ma żadnego doświadczenia z zastosowaniem dializy po przedawkowaniu.

# 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy; Leki stosowane w leczeniu uzależnień; Leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA03.

Mechanizm działania

Wareniklina z wysokim powinowactwem i selektywnie wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi α4β2, na które działa jako częściowy agonista (związek wykazujący zarówno działanie agonistyczne, przy niższej od nikotyny skuteczności wewnętrznej, jak i antagonistyczne w obecności nikotyny).

W badaniach elektrofizjologicznych *in vitro* i neurochemicznych *in vivo* wykazano, że wareniklina wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi α4β2 pobudzając aktywność pośredniczoną receptorowo, z tym że na znacznie niższym poziomie niż nikotyna. Nikotyna współzawodniczy o to samo miejsce wiążące α4β2 nAChR, w stosunku do którego wareniklina wykazuje większe powinowactwo. Z tego powodu wareniklina może skutecznie blokować zdolność nikotyny do pełnej aktywacji receptorów α4β2 i mezolimbicznego układu dopaminergicznego, który to układ stanowi mechanizm neuronalny odpowiedzialny za zjawisko wzmocnienia i nagrody pojawiające się wskutek palenia tytoniu. Wareniklina wykazuje wysoką selektywność i silniej wiąże się z podtypem α4β2 receptora nikotynowego (Ki=0,15 nM) niż z innymi powszechnie występującymi receptorami nikotynowymi (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki=620 nM, α1βγδ Ki=3,400 nM) czy receptorami innymi niż nikotynowe i z transporterami (Ki > 1μM, z wyjątkiem receptora 5-HT3: Ki=350 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganiu zaprzestania palenia wynika z częściowego działania agonistycznego warenikliny na receptor nikotynowy α4β2 – jej związanie z tym receptorem wywołuje efekt wystarczający do osłabienia objawów głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych (działanie agonistyczne). Efektowi temu towarzyszy zmniejszenie „efektu nagrody” i „efektu wzmocnienia” powodowanych przez palenie, do której to blokady dochodzi wskutek zahamowania wiązania nikotyny przez receptory α4β2 (działanie antagonistyczne).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność zaprzestania palenia tytoniu będzie prawdopodobnie większa w przypadku pacjentów, którzy są zmotywowani do zaprzestania palenia i którzy korzystają z dodatkowych porad i wsparcia.

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganiu zaprzestania palenia tytoniu wykazano w trzech badaniach klinicznych z udziałem osób palących papierosy długotrwale (≥ 10 papierosów dziennie). Łącznie dwa tysiące sześciuset dziewiętnastu (2619) pacjentów otrzymywało CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (po tygodniowym okresie zwiększania dawkowania), 669 pacjentów

otrzymywało bupropion w dawce 150 mg dwa razy na dobę (również po okresie zwiększania dawkowania), a 684 pacjentów otrzymywało placebo.

*Porównawcze badania kliniczne*
W dwóch identycznych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dokonano prospektywnego porównania skuteczności stosowania produktu CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę), bupropionu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (150 mg dwa razy na dobę) i placebo we wspomaganiu rzucania palenia tytoniu. W ramach tych 52-tygodniowych badań pacjenci otrzymywali badany produkt leczniczy przez 12 tygodni, po których następował 40-tygodniowy okres bez leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań był potwierdzony przez oznaczenie poziomu tlenku węgla (CO) odsetek pacjentów utrzymujących w sposób ciągły abstynencję nikotynową przez cztery kolejne tygodnie (4W-CQR, ang. *4-week continuous quit rate*) od 9. do 12. tygodnia badania. Analiza głównego punktu końcowego dla produktu CHAMPIX wykazała jego statystyczną przewagę nad bupropionem i placebo.

Po 40-tygodniowej fazie bez leczenia kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji (CA, ang. *continuous abstinence*) w 52. tygodniu badania. Wskaźnik CA definiowano jako odsetek wszystkich leczonych pacjentów, którzy od 9. do 52. tygodnia badania nie palili (nie zaciągnęli się nawet raz) i u których nie stwierdzono w powietrzu wydychanym CO w ilości > 10 ppm.

Wartości wskaźnika 4W-CQR (dla okresu od 9. do 12. tygodnia badania) oraz wskaźnika CA (dla okresu od 9. do 52. tygodnia badania) dla badania 1 oraz 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

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

*Zgłaszany przez pacjentów głód nikotynowy, objawy abstynencji i „efekt wzmocnienia" powodowane przez palenie tytoniu*
W obu badaniach, podczas okresu aktywnego leczenia głód nikotynowy i objawy odstawienia znamiennie rzadziej występowały u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej CHAMPIX lub bupropion w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Ponadto, CHAMPIX powodował znamiennie większą niż placebo redukcję powodowanego przez palenie „efektu wzmocnienia", który może podtrzymywać zachowania związane z paleniem tytoniu u pacjentów palących podczas leczenia. Podczas długoterminowej fazy obserwacyjnej bez leczenia nie mierzono wpływu warenikliny na głód nikotynowy, objawy odstawienia ani „efekt wzmocnienia" powodowane przez palenie tytoniu.

*Badanie oceniające utrzymywanie się abstynencji*
W trzecim z przeprowadzonych badań oceniano korzyści płynące z zastosowania produktu CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania abstynencji. Pacjenci biorący udział w tym badaniu (n = 1927) otrzymywali w warunkach otwartej próby CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Pacjenci, którzy zaprzestali palenia tytoniu w ciągu pierwszych 12 tygodni badania byli randomizowani do grupy otrzymującej CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę)

lub do grupy otrzymującej placebo – przez kolejne 12 tygodni, przy czym badanie to trwało łącznie 52 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był potwierdzony przez oznaczenie poziomu CO odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję (ang. *continuous abstinence rate*) w okresie od 13. do 24. tygodnia badania w fazie leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję (CA) przez okres od 13. do 52. tygodnia badania.

W badaniu tym wykazano korzyści płynące ze stosowania produktu CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania niepalenia tytoniu w porównaniu z placebo; przewaga terapii produktem CHAMPIX nad placebo pod względem CA utrzymywała się do 52. tygodnia badania. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n = 602 | Placebo n = 604 | Różnica (95%CI) | Iloraz szans (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| CA* od 13. do 24. tygodnia badania | 70,6% | 49,8% | 20,8% (15,4%; 26,2%) | 2,47 (1,95; 3,15) |
| CA* od 13. do 52. tygodnia badania | 44,0% | 37,1% | 6,9% (1,4%; 12,5%) | 1,35 (1,07; 1,70) |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania produktu CHAMPIX u osób rasy czarnej jest ograniczone i nie pozwala na jednoznaczne określenie skuteczności produktu w tej grupie pacjentów.

*Elastyczny termin zaprzestania palenia pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia*
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano u palaczy z elastycznym terminem zaprzestania palenia przypadającym pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia. W badaniu tym, które trwało 24 tygodnie, pacjenci przyjmowali produkt leczniczy przez 12 tygodni, po czym następowała 12-tygodniowa faza obserwacji kontrolnej bez leczenia. Odsetek pacjentów utrzymujących w sposób ciągły abstynencję nikotynową przez cztery kolejne tygodnie (od 9. do 12. tygodnia leczenia) wyniósł 53,9% w przypadku warenikliny wobec 19,4% w przypadku placebo (różnica = 34,5 punktu procentowego, 95% CI: 27,0–42,0%), a odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji w okresie od 9. do 24. tygodnia wyniósł 35,2% w przypadku warenikliny wobec 12,7% w przypadku placebo (różnica = 22,5 punktu procentowego, 95% CI: 15,8–29,1%). Pacjentom, którzy nie chcą lub nie mogą wyznaczyć sobie docelowego terminu zaprzestania palenia w ciągu 1–2 tygodni, można zaproponować rozpoczęcie leczenia, a następnie wybranie własnego terminu zaprzestania palenia w ciągu 5 tygodni.

*Badanie pacjentów leczonych ponownie produktem CHAMPIX*
Produkt CHAMPIX oceniono w prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 494 pacjentów, którzy uprzednio podjęli wspomagane produktem CHAMPIX próby zaprzestania palenia tytoniu, lub którym nie udało się zerwać z nałogiem albo powrócili do nałogu po leczeniu. Z badania wykluczono uczestników, u których podczas poprzedniego leczenia wystąpiło działanie niepożądane o możliwym powiązaniu z produktem. Uczestników zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt CHAMPIX 1 mg dwa razy na dobę (N=249) lub placebo (N=245) przez 12 tygodni leczenia, z okresem kontrolnym do 40 tygodnia po leczeniu. Pacjenci włączeni do tego badania przyjmowali produkt CHAMPIX podczas prób zaprzestania palenia tytoniu w przeszłości (z łącznym okres trwania leczenia minimum dwa tygodnie), co najmniej na trzy miesiące przed rozpoczęciem tego badania i palili przez co najmniej cztery tygodnie.

Wśród pacjentów leczonych produktem CHAMPIX odnotowano wyższy odsetek abstynencji tytoniowej potwierdzonej przez oznaczenie poziomu CO od tygodnia 9. do 12. i od tygodnia 9. do 52.

w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n=249 | Placebo n=245 | Iloraz szans (95% CI), Wartość p |
|---|---|---|---|
| CA* od 9. do 12. tygodnia badania | 45,0% | 11,8% | 7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001 |
| CA* od 9. do 52. tygodnia badania | 20,1% | 3,3% | 9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001 |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

*Stopniowe odzwyczajanie się od palenia tytoniu*
Produkt CHAMPIX oceniano w 52-tygodniowym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, z udziałem 1510 osób, które nie były w stanie lub nie chciały zaprzestać palenia tytoniu w ciągu czterech tygodni, ale które chciały stopniowo zmniejszyć palenie w okresie 12 tygodni przed całkowitym jego zaprzestaniem. Uczestników zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt CHAMPIX 1 mg dwa razy na dobę (n=760) lub placebo (n=750) przez 24 tygodnie leczenia z okresem kontrolnym do 52. tygodnia po leczeniu. Uczestników instruowano, aby zmniejszyli liczbę wypalanych papierosów o co najmniej 50 procent do końca pierwszych czterech tygodni leczenia, a następnie o dalsze 50 procent między czwartym a ósmym tygodniem leczenia, w celu uzyskania całkowitej abstynencji do końca 12. tygodnia. Po początkowej 12-tygodniowej fazie ograniczania palenia, uczestnicy kontynuowali leczenie przez kolejne 12 tygodni. Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję był istotnie wyższy wśród uczestników leczonych produktem CHAMPIX w porównaniu z otrzymującymi placebo; w poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

**Odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję w grupie Champix i placebo**

| | CHAMPIX n=760 | Placebo n=750 | Iloraz szans (95% CI), Wartość p |
|---|---|---|---|
| CA* od 15. do 24. tygodnia badania | 32,1% | 6,9% | 8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001 |
| CA* od 21. do 52. tygodnia badania | 27,0% | 9,9% | 4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001 |

*CA: odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję

Profil bezpieczeństwa produktu CHAMPIX w tym badaniu był zgodny z wynikami badań przeprowadzonych przed dopuszczeniem go do obrotu.

*Pacjenci z chorobami układu krążenia*
Produkt CHAMPIX badano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów ze stabilną chorobą układu krążenia (inną niż nadciśnienie tętnicze lub występującą oprócz nadciśnienia), która została zdiagnozowana przed ponad 2 miesiącami. Pacjenci stosowali produkt CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (n=353) lub placebo (n=350) przez 12 tygodni, po czym przystępowali do trwającej 40 tygodni fazy obserwacji po leczeniu. Wskaźnik utrzymania w sposób ciągły abstynencji nikotynowej przez 4 kolejne tygodnie (ang. *continuous quit rate*, CQR) w grupach warenikliny i placebo wynosił odpowiednio 47,3% wobec 14,3%, a wskaźnik ciągłej abstynencji (ang. *continuous abstinence,* CA) w okresie od 9. do 52. tygodnia wynosił 19,8% (wareniklina) wobec 7,4% (placebo).

Zgony i poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez komisję, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu (warunki ślepe). Poniższe, zaobserwowane zdarzenia występowały podczas leczenia z częstością ≥ 1% w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia (lub w okresie 30 dni po leczeniu): zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (1,1% wobec 0,3% odpowiednio w grupie pacjentów stosujących CHAMPIX oraz placebo), oraz hospitalizacja z powodu dławicy

piersiowej (0,6% wobec 1,1%). Podczas trwającego 52 tygodnie okresu bez leczenia, do zaobserwowanych zdarzeń należały konieczność wykonania rewaskularyzacji wieńcowej (2,0% wobec 0,6%), hospitalizacje z powodu dławicy piersiowej (1,7% wobec 1,1%) i nowe rozpoznanie choroby naczyń obwodowych (ChNO) lub hospitalizacje w celu wykonania procedury związanej z ChNO (1,4% wobec 0,6%). Niektórzy pacjenci wymagający rewaskularyzacji wieńcowej zostali poddani temu zabiegowi w ramach leczenia zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu dławicy. Podczas 52 tygodni trwania badania, zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych nastąpił u 0,3% pacjentów w ramieniu CHAMPIX i 0,6% pacjentów w ramieniu placebo.

W celu systematycznej oceny bezpieczeństwa produktu CHAMPIX w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, przeprowadzono metaanalizę 15 badań klinicznych, które obejmowały ponad 12-tygodniowy okres leczenia z udziałem 7002 pacjentów (4190 CHAMPIX, 2812 placebo). Metaanaliza obejmowała opisane powyżej badanie pacjentów ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową.

Kluczowa analiza bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmowała częstość występowania oraz czas złożonego punktu końcowego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *ang. Major Adverse Cardiovascular Events*) zdefiniowanych jako śmierć z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Zdarzenia te, zawarte w punkcie końcowym, zostały ocenione przez niezależną komisję, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu (warunki ślepe). Ogólnie, w badaniach zawartych w metaanalizie podczas leczenia wystąpiła niewielka liczba MACE (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Dodatkowo, niewielka liczba MACE wystąpiła do 30. dnia po leczeniu (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%].

Metaanaliza wykazała, że ekspozycja na CHAMPIX wiązała się ze współczynnikiem ryzyka MACE wynoszącym 2,83 (95% przedział ufności od 0,76 do 10,55, p=0,12) u pacjentów podczas leczenia i 1,95 (95% przedział ufności od 0,79 do 4,82, p=0,15) u pacjentów do 30. dnia po leczeniu. Odpowiada to szacunkowemu wzrostowi zdarzeń MACE o odpowiednio 6,5 i 6,3 na 1000 pacjento-lat ekspozycji. Współczynnik ryzyka MACE był większy u pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym paleniem tytoniu w porównaniu do pacjentów bez czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych innych niż palenie tytoniu. Metaanaliza wykazała podobny odsetek przypadków zgonów ze wszystkich przyczyn (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0, 25%]) oraz zgonów z powodu zdarzeń sercowo- naczyniowych (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) w ramieniu CHAMPIX w porównaniu z ramieniem placebo.

*Badanie oceniające bezpieczeństwo dla układu krążenia z udziałem pacjentów z obciążonym i nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym*
Bezpieczeństwo stosowania produktu CHAMPIX dla układu krążenia oceniano w badaniu z udziałem pacjentów z obciążonym i nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym (badanie główne; patrz punkt 5.1 – *Badanie dotyczące bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego*) oraz w przedłużonej fazie tego badania bez leczenia (z 52-tygodniowym okresem kontrolnym) oceniającej bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe z udziałem 4595 z 6293 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne (N = 8058). Spośród wszystkich pacjentów leczonych w badaniu głównym u 1749 (21,7%) stwierdzono umiarkowane ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych według skali Framingham, natomiast u 644 (8,0%) ryzyko to było wysokie.

Głównym punktem końcowym badania oceniającego bezpieczeństwo dla układu krążenia był czas do wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem w trakcie leczenia. Zgony oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe weryfikowała niezależna komisja, która nie miała informacji o stosowanym leczeniu.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania MACE oraz współczynniki hazardu dla wszystkich grup terapeutycznych w porównaniu z grupą placebo w trakcie leczenia oraz, łącznie, w trakcie leczenia plus 30 dni i do końca trwania badania.

| | **CHAMPIX N = 2016** | **Bupropion N = 2006** | **NTZ N = 2022** | **Placebo N = 2014** |
|---|---|---|---|---|
| ***W trakcie leczenia*** | | | | |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 1 (0,05) | 4 (0,20) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,29 (0,05; 1,68) | 0,50 (0,10; 2,50) | 0,29 (0,05; 1,70) | |
| ***W trakcie leczenia plus 30 dni*** | | | | |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 2 (0,10) | 4 (0,20) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,29 (0,05; 1,70) | 0,51 (0,10; 2,51) | 0,50 (0,10; 2,48) | |
| ***Do końca trwania badania*** | | | | |
| MACE, n (%) | 3 (0,15) | 9 (0,45) | 6 (0,30) | 8 (0,40) |
| *Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo* | 0,39 (0,12; 1,27) | 1,09 (0,42; 2,83) | 0,75 (0,26; 2,13) | |

Stosowanie produktu CHAMPIX, bupropionu i NTZ nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów palących wyroby tytoniowe leczonych przez okres do 12 tygodni, a następnie obserwowanych przez okres do 1 roku w porównaniu z grupą placebo, jednak ze względu na stosunkowo niewielką liczbę zdarzeń ogółem nie można całkowicie wykluczyć takiego związku.

*Pacjenci z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę) w zakresie wspomagania rzucenia palenia tytoniu u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią POChP wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W tym trwającym 52 tygodnie badaniu pacjenci przyjmowali produkt przez 12 tygodni, po czym przystępowali do trwającej 40 tygodni fazy obserwacji bez leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był potwierdzony w teście oznaczania stężenia tlenku węgla (CO) w wydychanym powietrzu wskaźnik utrzymania w sposób ciągły abstynencji nikotynowej przez 4 tygodnie (ang. 4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) od 9. do 12. tygodnia, a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów zachowujących ciągłą abstynencję (ang. Continuous Abstinence, CA) w okresie od 9. do 52. tygodnia. Profil bezpieczeństwa warenikliny porównywalny był z profilem zgłaszanym w innych badaniach klinicznych w populacji ogólnej, włączając bezpieczeństwo dla płuc.

Wyniki badania w odniesieniu do wskaźników 4W CQR (od 9. do 12. tygodnia) i CA (od 9. do 52. tygodnia) przedstawiono w tabeli poniżej:

| | **4W CQR** | **CA – tygodnie 9-52** |
|---|---|---|
| CHAMPIX, (n = 248) | 42,3% | 18,5% |
| Placebo, (n = 251) | 8,8% | 5,6% |
| Iloraz szans<br>(CHAMPIX w porównaniu z placebo) | 8,40<br>p < 0,0001 | 4,04<br>p < 0,0001 |

*Badanie u pacjentów z dużą depresją w wywiadzie*
Skuteczność warenikliny została potwierdzona w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym wśród 525 pacjentów z dużą depresją w wywiadzie występującą w ciągu ostatnich 2 lat, i którzy stale otrzymują leczenie. Odsetek zaprzestania palenia tytoniu w tej populacji był podobny do tego zaobserwowanego w populacji ogólnej. Odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję w sposób ciągły w okresie od 9. do 12. tygodnia wynosił 35,9% w grupie pacjentów stosujących wareniklinę wobec 15,6% w grupie placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)), natomiast w okresie od 9. do 52. odpowiednio wynosił 20,3% wobec 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Do najczęstszych działań niepożądanych (≥ 10%) występujących u pacjentów przyjmujących wareniklinę należały: nudności (27,0% wobec 10,4% w grupie placebo), ból głowy (16,8% wobec 11,2%), niezwykłe marzenia senne (11,3% wobec 8,2%), bezsenność (10,9% wobec 4,8%) i drażliwość (10,9% wobec 8,2%). Na podstawie skali oceny psychiatrycznej nie stwierdzono różnic między grupą przyjmującą wareniklinę a grupą otrzymującą placebo, ani nie zaobserwowano ogólnego pogorszenia depresji lub innych objawów psychiatrycznych w trakcie badania w żadnej grupie.

*Badanie u pacjentów ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi*
Bezpieczeństwo i tolerancja warenikliny zostały ocenione w badaniu z użyciem podwójnie ślepej próby z udziałem 128 palaczy ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących leki przeciwpsychotyczne, którzy zostali randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej wareniklinę (1 mg dwa razy na dobę) lub placebo przez 12 tygodni, po czym następował 12-tygodniowy okres bez leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów stosujących wareniklinę należały: nudności (23,8% wobec 14,0% w grupie placebo), ból głowy (10,7% wobec 18,6% w grupie placebo) oraz wymioty (10,7% wobec 9,3% w grupie placebo). Spośród odnotowanych neuropsychicznych działań niepożądanych, jedynie bezsenność występowała w obu grupach u ≥ 5% pacjentów z większym wskaźnikiem występowania w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę niż w grupie placebo (9,5% wobec 4,7%).

Ogólnie, w obu grupach, na podstawie skali oceny psychiatrycznej nie zaobserwowano pogorszenia schizofrenii, nie odnotowano również ogólnych zmian w objawach pozapiramidowych.
W porównaniu do grupy placebo, w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę, odnotowano większy odsetek pacjentów, u których występowały myśli bądź zachowania samobójcze przed włączeniem do badania (przypadki odnotowane w przeciągu życia) oraz po zakończeniu okresu intensywnego leczenia (przypadającego na dzień 33. do 85. po ostatniej dawce leku). Podczas okresu intensywnego leczenia, liczba zdarzeń samobójczych była podobna w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz placebo (odpowiednio 11% wobec 9,3%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z samobójstwem, podczas fazy intensywnego leczenia porównaniu z fazą po leczeniu, nie zmienił się w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę; w grupie placebo, liczba ta była mniejsza w fazie po zakończeniu leczenia. Pomimo, iż nie odnotowano żadnego przypadku samobójstwa, w grupie pacjentów stosujących wareniklinę odnotowano jeden przypadek próby samobójczej, gdzie w przeszłości dochodziło do kilku podobnych prób. Ograniczone dane pochodzące z omówionego powyżej pojedynczego badania dotyczącego

zaprzestania palenia nie są wystarczające, aby móc definitywnie określić bezpieczeństwo u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi.

*Badanie dotyczące bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz pacjentów, u których takie zdarzenia nie występowały w przeszłości*
Stosowanie warenikliny oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym substancją czynną i placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (kohorta osób z zaburzeniami psychicznymi, N=4074) oraz pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie (kohorta osób bez zaburzeń psychicznych, N=3984). Pacjenci w wieku 18–75 lat, palący co najmniej 10 papierosów na dobę, zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących wareniklinę 1 mg dwa razy na dobę, bupropion SR 150 mg dwa razy na dobę, nikotynową terapię zastępczą (NTZ) 21 mg/dobę ze stopniowym zmniejszaniem dawki lub placebo przez okres leczenia obejmujący 12 tygodni; następnie zostali objęci 12-tygodniowym okresem kontrolnym po zakończeniu leczenia.

Pierwotny złożony punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo obejmował następujące neuropsychiatryczne (NPS) działania niepożądane: ciężkie stany lękowe, depresję, złe samopoczucie lub uczucie wrogości, i (lub) umiarkowane lub ciężkie stany pobudzenia, agresję, urojenia, omamy, myśli o popełnieniu zabójstwa, manię, napady paniki, paranoję, psychozę, myśli samobójcze, zachowania samobójcze lub popełnienie samobójstwa.

Poniższa tabela przedstawia pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący odsetek neuropsychiatrycznych działań niepożądanych, w oparciu o grupy leczenia oraz różnice pomiędzy ryzykiem (RD) (95% CI), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w kohorcie osób bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie.

Ponadto, w tabeli tej uwzględniono złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie N=3984** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina** | **Bupropion** | **NTZ** | **Placebo** |
| **Liczba leczonych pacjentów** | 990 | 989 | 1006 | 999 |
| **Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%)** | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| **RD (95% CI) w porównaniu z placebo** | -1,28 (-2,40; -0,15) | -0,08 (-1,37; 1,21) | -0,21 (-1,54;1,12) | |
| **Złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, n (%)** | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramach złożonego punktu końcowego była mała, w obrębie wszystkich grup leczenia i podobna lub mniejsza dla każdej grupy przyjmującej produkty lecznicze zawierające substancję czynną w porównaniu do placebo. Stosowanie warenikliny, bupropionu i NTZ w kohorcie pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie, nie wiązało się ze znacząco zwiększonym ryzykiem występowania neuropsychiatrycznych działań niepożądanych, w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu ze stosowaniem placebo (95% przedziały ufności były niższe lub uwzględniały zero).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli i (lub) zachowania samobójcze w oparciu o skalę oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale,*

*C-SSRS*), był podobny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz grupą otrzymującą placebo w okresie leczenia oraz w okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia, jak przedstawiono to w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie N=3984** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina**<br><br>**N=990**<br>**n (%)** | **Bupropion**<br><br>**N=989**<br>**n (%)** | **NTZ**<br><br>**N=1006**<br>**n (%)** | **Placebo**<br><br>**N=999**<br>**n (%)** |
| **Podczas leczenia** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 988 | 983 | 996 | 995 |
| Myśli i (lub) zachowania samobójcze | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 7 (0,7) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| **W czasie okresu kontrolnego** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 807 | 816 | 800 | 805 |
| Zachowania i (lub) myśli samobójcze | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Myśli samobójcze | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Zgłoszono jeden przypadek popełnienia samobójstwa, który zdarzył się w okresie leczenia. Pacjent otrzymywał placebo i był przydzielony do kohorty osób, u których nie występowały zaburzenia psychiczne.

Poniższa tabela przedstawia pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący częstość występowania neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w oparciu o grupy leczenia oraz różnice pomiędzy ryzykiem (RD) (95% CI), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w kohorcie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. W tabeli tej przedstawiono również indywidualne komponenty punktu końcowego.

Ponadto, w tabeli uwzględniono złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu:

| | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie N=4074** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina** | **Bupropion** | **NTZ** | **Placebo** |
| **Liczba leczonych pacjentów** | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| **Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%)** | 67 (6,5) | 68 (6,7) | 53 (5,2) | 50 (4,9) |
| **RD (95% CI) w porównaniu z placebo** | 1,59 (-0,42; 3,59) | 1,78 (-0,24; 3,81) | 0,37 (-1,53; 2,26) | |
| **Komponenty pierwotnego punktu końcowego obejmującego neuropsychiatryczne działania niepożądane, n (%):** | | | | |
| Stany lękowe[a] | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 6 (0,6) | 2 (0,2) |
| Depresja[a] | 6 (0,6) | 4 (0,4) | 7 (0,7) | 6 (0,6) |
| Złe samopoczucie[a] | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Uczucie wrogości[a] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stany pobudzenia[b] | 25 (2,4) | 29 (2,9) | 21 (2,1) | 22 (2,2) |
| Agresja[b] | 14 (1,4) | 9 (0,9) | 7 (0,7) | 8 (0,8) |
| Urojenia[b] | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 |
| Omamy[b] | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 2 (0,2) |
| Myśli o popełnieniu zabójstwa[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mania[b] | 7 (0,7) | 9 (0,9) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| Napady paniki[b] | 7 (0,7) | 16 (1,6) | 13 (1,3) | 7 (0,7) |
| Paranoja[b] | 1 (0,1) | 0 | 0 | 2 (0,2) |
| Psychoza[b] | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| Zachowania samobójcze[b] | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze[b] | 5 (0,5) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 2 (0,2) |
| Popełnione samobójstwo[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Złożony punkt końcowy obejmujący neuropsychiatryczne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, n (%)** | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

[a] Stopień = działanie niepożądane o ciężkim nasileniu; [b] Stopień = działanie niepożądane o umiarkowanym i ciężkim nasileniu; NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

Więcej działań niepożądanych zgłoszono u pacjentów z kohorty osób, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie w porównaniu z kohortą pacjentów, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie. Częstość występowania działań niepożądanych w ramach złożonego punktu końcowego była większa dla każdej z grup leczenia produktem leczniczym zawierającym substancję czynną w porównaniu do placebo. Jednak stosowanie warenikliny, bupropionu i NTZ w kohorcie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie nie wiązało się ze znacząco zwiększonym ryzykiem wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych w ramach pierwotnego złożonego punktu końcowego w porównaniu do placebo (95% przedział z uwzględnieniem zera).

W kohorcie pacjentów, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie, odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli i (lub) zachowania samobójcze w oparciu o skalę oceny ryzyka

samobójczego Uniwersytetu Columbia (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*) był podobny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wareniklinę oraz grupą otrzymującą placebo w okresie leczenia oraz w okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia, jak przedstawiono to w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie N=4074** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Wareniklina**<br><br>**N=1026**<br>**n (%)** | **Bupropion**<br><br>**N=1017**<br>**n (%)** | **NTZ**<br><br>**N=1016**<br>**n (%)** | **Placebo**<br><br>**N=1015**<br>**n (%)** |
| **Podczas leczenia** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 1017 | 1012 | 1006 | 1006 |
| Myśli i (lub) zachowania samobójcze | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Zachowania samobójcze | 0 | 1 (0,1) | 0 | 2 (0,2) |
| Myśli samobójcze | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| **W czasie okresu kontrolnego** | | | | |
| Liczba ocenianych pacjentów | 833 | 836 | 824 | 791 |
| Zachowania i (lub) myśli samobójcze | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Zachowania samobójcze | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Myśli samobójcze | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |

NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

W kohorcie pacjentów, u których występowały zaburzenia psychiczne w wywiadzie nie zgłoszono żadnego przypadku popełnienia samobójstwa.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów leczonych warenikliną w ramach niniejszego badania klinicznego były podobne do działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.

W obu kohortach wśród pacjentów leczonych warenikliną odnotowano wyższy odsetek abstynencji tytoniowej potwierdzonej przez oznaczenie poziomu CO od tygodnia 9. do 12., oraz od tygodnia 9. do 24., w porównaniu do pacjentów otrzymujących bupropion, plastry nikotynowe i placebo (patrz tabela poniżej).

Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności zostały zestawione w poniższej tabeli:

| | **Kohorta pacjentów bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie** | **Kohorta pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie** |
|---|---|---|
| **CA 9-12** n/N (%) | | |
| Wareniklina | 382/1005 (38,0%) | 301/1032 (29,2%) |
| Bupropion | 261/1001 (26,1%) | 199/1033 (19,3%) |
| NTZ | 267/1013 (26,4%) | 209/1025 (20,4%) |
| Placebo | 138/1009 (13,7%) | 117/1026 (11,4%) |
| **Porównanie leków:** Iloraz szans (95% CI), wartość p | | |
| Wareniklina wobec placebo | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| Bupropion wobec placebo | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |
| NTZ wobec placebo | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| Wareniklina wobec bupropionu | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| Wareniklina wobec NTZ | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| **CA 9-24** n/N (%) | | |
| Wareniklina | 256/1005 (25,5%) | 189/1032 (18,3%) |
| Bupropion | 188/1001 (18,8%) | 142/1033 (13,7%) |
| NTZ | 187/1013 (18,5%) | 133/1025 (13,0%) |
| Placebo | 106/1009 (10,5%) | 85/1026 (8,3%) |
| **Porównanie leków:** Iloraz szans (95% CI), wartość p | | |
| Wareniklina wobec placebo | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| Bupropion wobec placebo | 2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NTZ wobec placebo | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| Wareniklina wobec bupropionu | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| Wareniklina wobec NTZ | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

CA = odsetek pacjentów utrzymujących ciągłą abstynencję; CI = przedział ufności; NTZ = nikotynowa terapia zastępcza w postaci plastrów

*Metaanalizy oraz badania obserwacyjne z zakresu bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego*
Analizy danych pochodzących z badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stosowaniem warenikliny w porównaniu do placebo. Ponadto niezależne badania obserwacyjne nie potwierdziły zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów, którym przepisano nikotynową terapię zastępczą (NTZ) lub bupropion.

*Zaprzestanie leczenia*
Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie warenikliną z powodu występowania działań niepożądanych wynosił 11,4% w porównaniu z placebo, gdzie odsetek wynosił 9,7%. W tej grupie odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie warenikliną z powodu najczęściej występujących działań niepożądanych, wynosił: nudności (2,7% w porównaniu do 0,6% w grupie placebo), ból głowy (0,6% w porównaniu do 1,0% w grupie placebo), bezsenność (1,3% w porównaniu do 1,2% w grupie placebo) i nietypowe sny (0,2% w porównaniu do 0,2% w grupie placebo).

Analizy badań klinicznych

Przeprowadzono metaanalizę 5 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań obejmujących 1907 pacjentów (1130 otrzymujących wareniklinę, 777 otrzymujących placebo), w celu oceny myśli i zachowań samobójczych zgodnie ze skalą oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia (C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Metaanaliza obejmowała jedno badanie (n=127) z udziałem pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi w wywiadzie i drugie badanie (n=525) z udziałem pacjentów

z depresją w wywiadzie. Wyniki nie wykazały zwiększenia częstości występowania myśli i/lub zachowań samobójczych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, co pokazano w tabeli poniżej. Spośród 55 pacjentów, którzy zgłosili występowanie myśli lub zachowań samobójczych, 48 (24 otrzymujących wareniklinę, 24 otrzymujących placebo) pochodziło z dwóch badań obejmujących pacjentów ze schizofrenią/zaburzeniami schizoafektywnymi lub depresją w wywiadzie. W trzech pozostałych badaniach niewielu pacjentów zgłosiło takie zdarzenia (4 otrzymujących wareniklinę, 3 otrzymujących placebo).

**Liczba pacjentów i ryzyko względne występowania myśli i zachowań samobójczych zgodnie ze skalą C-SSRS na podstawie metaanalizy 5 badań klinicznych porównujących wareniklinę z placebo:**

| | **Wareniklina** (n=1130) | **Placebo** (n=777) |
|---|---|---|
| Pacjenci z myślami i/lub zachowaniami samobójczymi* [n (%)]** | 28 (2,5) | 27 (3,5) |
| Ekspozycja w pacjento-latach | 325 | 217 |
| Ryzyko względne# (RR; 95% CI) | 0,79 (0,46; 1,36) | |

* Wśród tych pacjentów jeden w każdej grupie terapeutycznej zgłosił zachowanie samobójcze
** Pacjenci, u których zdarzenia wystąpiły najpóźniej w ciągu 30 dni po leczeniu; % nie są ważone wg badań
# RR zapadalności na 100 pacjento-lat

Przeprowadzono metaanalizę 18 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań klinicznych w celu oceny bezpieczeństwa neuropsychiatrycznego warenikliny. Te badania obejmowały 5 opisanych wyżej badań z zastosowaniem skali C-SSRS, i obejmowały łącznie 8521 pacjentów (5072 otrzymujących wareniklinę, 3449 otrzymujących placebo), spośród których niektórzy mieli zaburzenia psychiczne. Wyniki wykazały podobną częstość występowania neuropsychiatrycznych działań niepożądanych łącznie, poza zaburzeniami snu, u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, przy czym ryzyko względne (RR) wyniosło 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Zebrane dane z tych 18 badań wykazały podobną częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń psychiatrycznych u pacjentów leczonych warenikliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Poniższa tabela opisuje najczęściej zgłaszane (≥ 1%) kategorie działań niepożądanych związane z bezpieczeństwem psychiatrycznym, poza zaburzeniami snu.

**Psychiatryczne działania niepożądane występujące u ≥ 1% pacjentów na podstawie zebranych danych z 18 badań klinicznych:**

| | **Wareniklina** (n=5072) | **Placebo** (n=3449) |
|---|---|---|
| Zaburzenia i objawy lękowe | 253 (5,0) | 206 (6,0) |
| Depresyjne zaburzenia nastroju | 179 (3,5) | 108 (3,1) |
| Zaburzenia nastroju NEC* | 116 (2,3) | 53 (1,5) |

* NEC = Not Elsewhere Classified — gdzie indziej niesklasyfikowane
Wartości liczbowe (procentowe) odpowiadają liczbie pacjentów zgłaszających zdarzenie

Badania obserwacyjne

W czterech badaniach obserwacyjnych, z których każde obejmowało od 10 000 do 30 000 pacjentów otrzymujących wareniklinę w dostosowanych analizach, porównano ryzyko poważnych zdarzeń neuropsychiatrycznych, w tym hospitalizacji w szpitalu neuropsychiatrycznym oraz samookaleczenia prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu, u pacjentów leczonych warenikliną względem pacjentów, którym przepisano NTZ lub bupropion. Wszystkie badania były retrospektywnymi badaniami kohortowymi i obejmowały zarówno pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie, jak i bez. Choć we wszystkich badaniach wykorzystano metody statystyczne dla uwzględnienia czynników zakłócających, w tym preferencyjnego przepisania warenikliny zdrowszym pacjentom, mogą

występować rezydualne czynniki zakłócające.

W dwóch badaniach nie stwierdzono różnic w przypadku ryzyka hospitalizacji w szpitalu neuropsychiatrycznym między pacjentami otrzymującymi warenikliną a pacjentami używającymi plastrów nikotynowych (hazard względny [HR] 1,14; 95% przedział ufności [CI]: 0,56-2,34 w pierwszym badaniu oraz 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 w drugim badaniu). Moc statystyczna tych dwóch badań w zakresie wykrycia takich różnic była ograniczona. W trzecim badaniu wykazano brak różnic ryzyka psychiatrycznych działań niepożądanych zdiagnozowanych podczas wizyty w oddziale ratunkowym lub na izbie przyjęć między pacjentami otrzymującymi warenikliną a pacjentami otrzymującymi bupropion (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Na podstawie zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, bupropion może się wiązać z ryzykiem wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych.

Czwarte badanie wykazało, że nie ma dowodu na zwiększenie ryzyka samookaleczenia prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu (HR 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) u pacjentów otrzymujących warenikliną w porównaniu do pacjentów, którym przepisano NTZ. Wykryte przypadki samobójstw były rzadkie w ciągu trzech miesięcy po rozpoczęciu przez pacjentów leczenia dowolnym lekiem (dwa przypadki wśród 31 260 pacjentów otrzymujących warenikliną i sześć przypadków wśród 81 545 pacjentów stosujących NTZ).

Badanie kohortowe dotyczące ciąży

W populacyjnym badaniu kohortowym porównywano niemowlęta narażone na działanie produktu CHAMPIX *in utero* (N = 335) z niemowlętami urodzonymi przez matki, które paliły wyroby tytoniowe w okresie ciąży (N = 78 412) oraz z niemowlętami urodzonymi przez matki niepalące (N = 806 438). W badaniu tym wykazano, że w grupie niemowląt narażonych na działanie produktu CHAMPIX *in utero* w porównaniu z grupą niemowląt urodzonych przez matki, które paliły wyroby tytoniowe w okresie ciąży, występował niższy odsetek wad wrodzonych (3,6% w porównaniu z 4,3%), urodzeń martwych (0,3% w porównaniu z 0,5%), przedwczesnych porodów (7,5% w porównaniu z 7,9%), zbyt niskiej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego (12,5% w porównaniu z 17,1%) oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (3,6% w porównaniu z 5,4%).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 312 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat, którzy w okresie 30 dni przed rekrutacją do badania palili średnio co najmniej 5 papierosów dziennie i uzyskali wynik co najmniej 4 punktów w teście uzależnienia od nikotyny Fagerströma. Pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na wiek (12–16 lat i 17–19 lat) i masę ciała (≤ 55 kg i > 55 kg). Po dwutygodniowym zwiększaniu dawki pacjenci o masie ciała > 55 kg zrandomizowani do grupy leczonej warenikliną otrzymywali dawkę 1 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca dużą dawkę) albo 0,5 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca małą dawkę), natomiast pacjenci o masie ciała ≤ 55 kg otrzymywali dawkę 0,5 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca dużą dawkę) albo 0,5 mg raz na dobę (grupa otrzymująca małą dawkę). Pacjenci byli poddawani leczeniu przez 12 tygodni, po czym następowała przerwa w leczeniu trwająca 40 tygodni. Ponadto przez cały okres badania pacjenci korzystali z dostosowanego do wieku poradnictwa.

W poniższej tabeli danych z powyższego badania dotyczącego dzieci i młodzieży przedstawiono porównanie odsetka pacjentów zachowujących ciągłą abstynencję (CAR, ang. *continuous abstinence rate*) z okresu od 9. do 12. tygodnia badania, co zostało potwierdzone testem na obecność kotyniny w moczu, dla całej badanej populacji oraz dla populacji dzieci i młodzieży w wieku 12–17 lat.

| **CAR 9-12 (%)** | **Cała badana populacja n/N (%)** | **Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat n/N (%)** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Duża dawka warenikliny | 22/109 (20,2%) | 15/80 (18,8%) |
| Mała dawka warenikliny | 28/103 (27,2%) | 25/78 (32,1%) |
| Placebo | 18/100 (18,0%) | 13/76 (17,1%) |
| **Porównanie leczonych grup** | **Iloraz szans dla CAR 9-12 (95% CI) [wartość p]** | |
| Duża dawka warenikliny w porównaniu z placebo | 1,18 (0,59; 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50; 2,56) [0,7753] |
| Mała dawka warenikliny w porównaniu z placebo | 1,73 (0,88; 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]* |

** Ta wartość p nie jest uważana za statystycznie istotną. Określone w protokole badania procedury testowania statystycznego wstrzymano po stwierdzeniu braku istotności statystycznej, po porównaniu grupy pacjentów leczonych dużą dawką warenikliny z grupą otrzymującą placebo w ramach ogólnego badania klinicznego.*

CI = przedział ufności; N = liczba zrandomizowanych pacjentów; n = liczba osób zgłaszających podczas każdej wizyty, licząc od 9. do 12. tygodnia (włącznie), całkowitą abstynencję w paleniu oraz używaniu innych produktów zawierających nikotynę od ostatniej wizyty w ramach badania / ostatniego kontaktu (w dzienniczku używania produktów nikotynowych), u których podczas tych wizyt potwierdzono to testem na obecność kotyniny w moczu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu wareniklina zwykle osiąga w ciągu 3–4 godzin od podania doustnego. Kiedy zdrowym ochotnikom podawano produkt w dawkach wielokrotnych, stan stacjonarny osiągany był w ciągu 4 dni. Po podaniu doustnym wchłanianie produktu jest praktycznie całkowite, a dostępność układowa jest wysoka. Na dostępność biologiczną warenikliny po podaniu doustnym nie ma żadnego wpływu obecność pokarmu ani pora podawania produktu.

Dystrybucja

Wareniklina ulega dystrybucji do tkanek, w tym do mózgu. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosiła 415 litrów (%CV = 50) w stanie stacjonarnym. Stopień wiązania warenikliny z białkami osocza jest niski (≤ 20%) i niezależny od wieku i wydolności nerek. U gryzoni wareniklina transportowana jest przez łożysko i przenika do mleka.

Metabolizm

Wareniklina w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi – 92% produktu ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej, a mniej niż 10% wydalane jest w postaci metabolitów. Do metabolitów obecnych w moczu należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny oraz hydroksywareniklina. W krwi krążącej wareniklina występuje w 91% w postaci niezmienionej. Do metabolitów obecnych w krwi krążącej należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny i N-glukozylowareniklina.

Jak wykazują badania *in vitro*, wareniklina nie hamuje aktywności enzymów układu cytochromu P450 ($IC_{50}$ > 6400 ng/ml). Zbadane enzymy układu cytochromu P450 to: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4/5. Ponadto w badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich hepatocytach wykazano, że wareniklina nie indukuje aktywności enzymów 1A2 i 3A4 układu cytochromu P450. Jest zatem mało prawdopodobne, aby wareniklina zmieniała farmakokinetykę związków, w których metabolizmie główną rolę odgrywają enzymy układu cytochromu P450.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji warenikliny wynosi około 24 godzin. Eliminacja nerkowa warenikliny odbywa się głównie drogą filtracji kłębuszkowej oraz aktywnego wydzielania cewkowego pośredniczonego przez transporter dla kationów organicznych OCT2 (patrz punkt 4.5).

Liniowość lub nieliniowość

Wareniklina w dawce pojedynczej (0,1 –3 mg) oraz po podaniu wielokrotnym (1–3 mg/dobę) wykazuje kinetykę liniową.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Ukierunkowane badania farmakokinetyki oraz farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały żadnych znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce warenikliny, które mogłyby wynikać z wieku, rasy, płci, faktu palenia lub niepalenia tytoniu czy też jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych.

*Zaburzenia czynności wątroby*
Ze względu na to, że wareniklina nie podlega znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu, upośledzenie czynności wątroby nie powinno mieć żadnego wpływu na farmakokinetykę tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie stwierdzono żadnych zmian farmakokinetyki u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min i ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i ≤ 50 ml/min) ekspozycja na wareniklinę ulegała półtorakrotnemu zwiększeniu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (szacowany klirens kreatyniny > 80 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) ekspozycja na wareniklinę ulegała zwiększeniu 2,1 raza. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wareniklina ulegała skutecznej eliminacji przez hemodializę (patrz punkt 4.2).

*Osoby w podeszłym wieku*
Farmakokinetyka warenikliny u osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (w wieku od 65 do 75 lat) jest podobna do farmakokinetyki tego produktu leczniczego u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.2). Informacje dotyczące osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek podano w punkcie 4.2.

*Dzieci i młodzież*
Farmakokinetykę warenikliny podawanej w pojedynczych oraz wielokrotnych dawkach badano u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (włącznie), i w przybliżeniu była ona proporcjonalna do dawek o zakresie 0,5 mg do 2 mg podawanych raz na dobę. Ekspozycja ustrojowa w stanie stacjonarnym u młodzieży o masie ciała > 55 kg, oceniana na podstawie wyliczenia wartości AUC (0-24) była porównywalna do tych samych dawek stosowanych u dorosłych. W trakcie stosowania dawki 0,5 mg dwa razy na dobę, dobowa ekspozycja na wareniklinę w stanie stacjonarnym, średnio, była wyższa (o około 40%) u młodzieży o masie ciała < 55 kg w porównaniu do pacjentów dorosłych. Produkt CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wykazano jego skuteczności w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.1).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, wpływu na płodność oraz rozwój zarodkowo-płodowy nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. U samców szczurów, którym przez 2 lata podawano wareniklinę, stwierdzono zależny od dawki wzrost częstości występowania zimowiaka (nowotwór wywodzący się z brunatnej tkanki tłuszczowej). U potomstwa samic szczurów, którym w czasie ciąży podawano wareniklinę, stwierdzono zmniejszenie płodności i nasilenie się reakcji wzdrygnięcia na bodziec akustyczny (patrz punkt 4.6). Efekty te obserwowano jedynie przy poziomie ekspozycji uważanym za wystarczająco przekraczający maksymalny poziom ekspozycji dla człowieka, co wskazywałoby na niewielkie znaczenie tego faktu dla praktyki klinicznej. Dane niekliniczne wskazują, że wareniklina ma

właściwości pobudzające, aczkolwiek siła jej działania jest niższa od nikotyny. W badaniach klinicznych u ludzi wykazano niski potencjał uzależniający warenikliny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Tabletki 0,5 mg oraz 1 mg
Celuloza mikrokrystaliczna
Bezwodny wodorofosforan wapnia
Kroskarmeloza sodowa
Bezwodny dwutlenek krzemu koloidalny
Magnezu stearynian

Otoczka

Tabletka 0,5 mg
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Triacetyna

Tabletka 1 mg
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Lak glinowy indygotyny (E132)
Makrogol 400
Triacetyna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania przeznaczone do stosowania we wstępnej fazie leczenia

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową, 1 przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 11 x 0,5 mg i jeden przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 14 x 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową, 1 przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 11 x 0,5 mg i jeden przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 14 x 1 mg w kartoniku.

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową, 1 przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg, i 1 przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 28 x 1 mg lub 2 przezroczyste blistry zawierające tabletki powlekane 14 x 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Jedno opakowanie zbiorcze zawierające:

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową: jeden przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg, i 1 przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 28 x 1 mg lub 2 przezroczyste blistry zawierające tabletki powlekane 14 x 1 mg w jednym zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco oraz blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową w dwóch zewnętrznych opakowaniach tekturowych uszczelnionych na gorąco, z których każde zawiera tabletki powlekane 56 x 1 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowania przeznaczone do stosowania we wstępnej fazie leczenia:

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

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2016

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

# ANEKS II

**A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktulizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

# A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

Opakowanie kontynuacyjne
Zewnętrzne opakowanie tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające 2 lub 4 blistry po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg lub 2 blistry po 28 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie kontynuacyjne zawierające
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
*liczby od 1 do 14*
*liczby od 1 do 28*
*symbol słońca*
*symbol księżyca*

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX 0,5 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zawierający 14 i 28 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg, w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

Opakowanie kontynuacyjne
Zewnętrzne opakowanie tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające 2 lub 4 blistry po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg lub 2 blistry po 28 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie kontynuacyjne zawierające
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
*liczby od 1 do 14*
*liczby od 1 do 28*
*symbol słońca*
*symbol księżyca*

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX 1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zawierający 14 lub 28 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg, w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

Opakowanie kontynuacyjne
Kartonik zawierający 2 blistry po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg lub 4 blistry po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg, lub 8 blistrów po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg, lub 10 blistrów po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
140 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX 1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEK

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

*symbol słońca*
*symbol księżyca*

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

2-tygodniowe opakowanie rozpoczynające leczenie
Zewnętrzne opakowanie tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające jeden blister z 11 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 0,5 mg oraz jeden blister z 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg lub 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie rozpoczynające leczenia zawierające tabletki powlekane
11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Rozpoczęcie leczenia: dzień 1
Dzień zaprzestania palenia tytoniu przez pacjenta powinien zazwyczaj przypaść pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia.
Instrukcje dawkowania umożliwiającego stopniowe zaprzestanie palenia zawiera ulotka dołączona do opakowania.

Tydzień 1
Tydzień 2

*Liczby od 1 do 14*
*symbol słońca*
*symbol księżyca*

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.
*Nie zawiera tabletki.*

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/003

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zawierający 11 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg, w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zawierający 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg, w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

Opakowanie rozpoczynające leczenie
Kartonik zawierający jeden blister po 11 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg i jeden blister po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg lub 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/008

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister po 11 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

*symbol słońca*
*symbol księżyca*

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

*symbol słońca*
*symbol księżyca*

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

4-tygodniowe opakowanie rozpoczynające leczenie
Zewnętrzne opakowanie tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające jeden blister z 11 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 0,5 mg i 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg i jeden blister z 28 lub 2 blistry z 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg lub 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4-tygodniowe opakowania rozpoczynające leczenie zawierające tabletki powlekane:
11 x 0,5 mg i 42 x 1 mg

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Rozpoczęcie leczenia: dzień 1
Dzień zaprzestania palenia tytoniu przez pacjenta powinien zazwyczaj przypaść pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia.
Instrukcje dawkowania umożliwiającego stopniowe zaprzestanie palenia zawiera ulotka dołączona do opakowania.

Tydzień 1
Tydzień 2–4

*Liczby od 1 do 28*
*symbol słońca*
*symbol księżyca*

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.
*Nie zawiera tabletek.*

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JESLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/012

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zawierający 11 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg i 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/YYYY

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Jeden blister zawierający 28 lub 2 blistry zawierające 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/YYYY

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

12-tygodniowe opakowanie rozpoczynające leczenie
Jedno opakowanie zbiorcze zawierające:
1 zewnętrzne opakowanie tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające 11 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg i 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg i jeden blister z 28 lub 2 blistry z 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg oraz dwa zewnętrzne opakowania tekturowe uszczelnione na gorąco, z których każde zawiera 2 blistry z 28 lub 4 blistry z 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne.

Zawiera „Blue Box”

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg lub 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

12-tygodniowe opakowanie rozpoczynające leczenie zawierające tabletki powlekane:
11 x 0,5 mg i 154 x 1 mg

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Rozpoczęcie leczenia: dzień 1
Dzień zaprzestania palenia tytoniu przez pacjenta powinien zazwyczaj przypaść pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia.
Instrukcje dawkowania umożliwiającego stopniowe zaprzestanie palenia zawiera ulotka dołączona do opakowania.

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JESLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/025

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE POŚREDNIE**
4-tygodniowe opakowanie rozpoczynające leczenie
Zewnętrzne opakowanie tekturowe tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające 1 blister z 11 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 0,5 mg i 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg oraz 1 blister z 28 lub 2 blistry z 14 tabletkami powlekanymi warenikliny o mocy 1 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne.

Nie zawiera „Blue Box"

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg lub 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4-tygodniowe opakowanie rozpoczynające leczenie zawierające tabletki powlekane:
11 x 0,5 mg i 42 x 1 mg

Nie może być sprzedawane osobno.

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Rozpoczęcie leczenia: dzień 1
Dzień zaprzestania palenia tytoniu przez pacjenta powinien zazwyczaj przypaść pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia.
Instrukcje dawkowania umożliwiającego stopniowe zaprzestanie palenia zawiera ulotka dołączona do opakowania.

Tydzień 1
Tydzień 2–4

*Liczby od 1 do 28*
*symbol słońca*
*symbol księżyca*

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.
*Nie zawiera tabletek.*

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JESLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/025

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zawierający 11 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg i 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Jeden blister zawierający 28 lub 2 blistry zawierające 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE POŚREDNIE**
Opakowanie kontynuacyjne
Zewnętrzne opakowanie tekturowe uszczelnione na gorąco zawierające 2 blistry po 28 lub 4 blistry po 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg – oznakowanie wewnętrzne i zewnętrzne

Nie zawiera „Blue Box”

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie kontynuacyjne zawierające
56 tabletek powlekanych

Nie może być sprzedawane osobno.

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
*liczby od 1 do 14*
*liczby od 1 do 28*
*symbol słońca*
*symbol księżyca*

Nie stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Opakowanie przechowywać w całości.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/025

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX 1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Jeden blister zawierający 28 lub 2 blistry zawierające 14 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
wareniklina

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 4. NUMER SERII

Lot:

## 5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierająca 56 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/001

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX 0,5 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Etykieta butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierającej 56 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 0,5 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 0,5 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/001

## 13. NUMER SERII

Lot:

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierająca 56 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/002

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CHAMPIX 1 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Etykieta butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierającej 56 tabletek powlekanych warenikliny o mocy 1 mg

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg
Tabletki powlekane
wareniklina

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: MM/RRRR

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (w postaci logo podmiotu odpowiedzialnego)

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/360/002

## 13. NUMER SERII

Lot:

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

# B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**CHAMPIX 0,5 mg tabletki powlekane**
**CHAMPIX 1 mg tabletki powlekane**
wareniklina

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**


1. Co to jest lek CHAMPIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CHAMPIX
3. Jak stosować lek CHAMPIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CHAMPIX
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek CHAMPIX i w jakim celu się go stosuje

CHAMPIX zawiera substancję czynną - wareniklinę. CHAMPIX to lek wspomagający zaprzestanie palenia tytoniu u dorosłych.

CHAMPIX może pomagać w zwalczaniu głodu nikotynowego i objawów odstawienia związanych z zaprzestaniem palenia.

Lek CHAMPIX może też zmniejszać przyjemność płynącą z palenia papierosów podczas leczenia.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CHAMPIX

**Kiedy nie stosować leku CHAMPIX**
- jeśli pacjent ma uczulenie na wareniklinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku CHAMPIX należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Odnotowano przypadki depresji, myśli samobójczych oraz zachowań i prób samobójczych u pacjentów przyjmujących CHAMPIX. Jeśli pacjent przyjmuje CHAMPIX i odczuwa pobudzenie, nastrój depresyjny lub występują zmiany w zachowaniu, które niepokoją pacjenta lub jego rodzinę, lub jeśli u pacjenta występują myśli lub zachowania samobójcze, należy przerwać przyjmowanie leku CHAMPIX i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia oceny stosowności podjętego leczenia.

*Skutki zaprzestania palenia*

Skutki zmian zachodzących w organizmie, wynikające z zaprzestania palenia tytoniu w wyniku stosowania leku CHAMPIX lub bez niego, mogą wpływać na sposób działania innych leków. W związku z tym, w niektórych przypadkach konieczne może być dostosowanie ich dawek. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt „CHAMPIX a inne leki".

U niektórych pacjentów zaprzestanie palenia niezależnie od tego, czy było zastosowane leczenie, czy też nie, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zmian w myśleniu lub zachowaniu, odczuwaniu depresji i lęku. Może ono również wiązać się z nasileniem objawów zaburzeń psychicznych. Jeżeli u pacjenta rozpoznano w przeszłości zaburzenia psychiczne, powinien on skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

*Objawy ze strony serca*
Wystąpienie nowych lub nasilenie istniejących problemów związanych z sercem lub naczyniami krwionośnymi (naczyniowo-sercowych) zaobserwowano głównie u pacjentów z istniejącą chorobą układu krążenia. W przypadku zaobserwowania zmian objawów podczas stosowania leku CHAMPIX, należy powiedzieć o tym lekarzowi. W przypadku wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, należy niezwłocznie zgłosić się do oddziału pomocy medycznej.

*Napady drgawkowe*
Przed zastosowaniem leku CHAMPIX należy poinformować lekarza o wystąpieniu napadów padaczkowych lub padaczki. W trakcie stosowania leku CHAMPIX u niektórych pacjentów zaobserwowano wystąpienie napadów padaczkowych.

*Reakcje nadwrażliwości*
Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, które mogą wskazywać na ciężkie reakcje alergiczne: obrzęk twarzy, warg, języka, dziąseł, gardła lub ciała i (lub) trudności w oddychaniu, świszczący oddech, należy przerwać stosowanie leku CHAMPIX i natychmiast poinformować o tym lekarza.

*Reakcje skórne*
Podczas stosowania leku CHAMPIX zgłaszano potencjalnie zagrażające życiu wysypki skórne (zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy). Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka lub łuszczenie się skóry, lub pęcherze naskórne, należy przerwać stosowanie leku CHAMPIX i jak najszybciej uzyskać pomoc medyczną.

**Dzieci i młodzież**
CHAMPIX nie jest zalecany do stosowania w populacji pediatrycznej, ponieważ nie wykazano skuteczności jego działania.

**CHAMPIX a inne leki**
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W niektórych przypadkach w wyniku zaprzestania palenia tytoniu, z użyciem lub bez użycia leku CHAMPIX, konieczne może być dostosowanie dawek innych leków. Dotyczy to na przykład teofiliny (leku stosowanego w przypadku trudności z oddychaniem), warfaryny (leku zmniejszającego krzepliwość krwi) oraz insuliny (leku stosowanego w leczeniu cukrzycy). W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci z ciężką chorobą nerek powinni unikać jednoczesnego stosowania cymetydyny (leku stosowanego w chorobie żołądka) z lekiem CHAMPIX, ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia leku CHAMPIX we krwi.

*Stosowanie leku CHAMPIX z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu*
Przed rozpoczęciem stosowania leku CHAMPIX jednocześnie z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu należy skonsultować się z lekarzem.

**Stosowanie leku CHAMPIX z jedzeniem i piciem**
Zgłaszano przypadki nasilonego działania odurzającego alkoholu u pacjentów przyjmujących lek CHAMPIX. Jednakże nie wiadomo, czy lek CHAMPIX rzeczywiście nasila działanie alkoholu.

**Ciąża i karmienie piersią**
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w ciąży powinny unikać stosowania leku CHAMPIX. Kobiety zamierzające zajść w ciążę powinny o tym fakcie poinformować lekarza.

Chociaż nie było to badane, CHAMPIX może przenikać do mleka. Kobiety karmiące piersią przed rozpoczęciem stosowania leku CHAMPIX powinny poradzić się lekarza lub farmaceuty.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Stosowanie leku CHAMPIX może być związane z wystąpieniem zawrotów głowy, senności i krótkotrwałej utraty przytomności. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać skomplikowanych maszyn ani podejmować innych potencjalnie niebezpiecznych czynności do momentu stwierdzenia, czy lek ten wpływa na jego zdolność wykonywania tych działań.

**CHAMPIX zawiera sód**
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak przyjmować lek CHAMPIX

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Prawdopodobieństwo zaprzestania palenia tytoniu jest większe, jeżeli pacjent jest zmotywowany do zerwania z nałogiem. Aby zapewnić skuteczność próby zaprzestania palenia tytoniu, lekarz i farmaceuta mogą udzielać rad i wsparcia oraz wskazywać źródła dodatkowych informacji.

Przed rozpoczęciem kuracji lekiem CHAMPIX pacjent powinien zazwyczaj ustalić datę przypadającą w drugim tygodniu kuracji (czyli pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia), w którym zaprzestanie palenia. Jeśli pacjent nie chce lub nie może wyznaczyć sobie docelowego terminu zaprzestania palenia w ciągu 2 tygodni, może on wybrać własny termin zaprzestania palenia w ciągu 5 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Datę tę należy zapisać na opakowaniu leku jako przypomnienie.

Lek CHAMPIX dostępny jest w postaci białych tabletek (0,5 mg) oraz jasnoniebieskich tabletek (1 mg). Stosowanie należy rozpocząć od białej tabletki, a następnie przejść do jasnoniebieskiej. Typowy schemat dawkowania począwszy od pierwszego dnia leczenia przedstawia poniższa tabela.

| **Pierwszy tydzień leczenia** | **Dawka** |
|---|---|
| Dzień 1.- 3. | W okresie od 1. do 3. dnia leczenia należy przyjmować jedną białą tabletkę powlekaną CHAMPIX o mocy 0,5 mg raz na dobę. |
| Dzień 4. - 7. | W okresie od 4. do 7. dnia leczenia należy przyjmować jedną białą tabletkę powlekaną CHAMPIX o mocy 0,5 mg dwa razy na dobę – jedną rano, drugą wieczorem, mniej więcej o tej samej porze. |

| **Drugi tydzień leczenia** | |
|---|---|
| Dzień 8. - 14. | W okresie od 8. do 14. dnia leczenia należy przyjmować jedną jasnoniebieską tabletkę powlekaną CHAMPIX o mocy 1 mg dwa razy na dobę – jedną rano, drugą wieczorem, mniej więcej o tej samej porze. |

| **3. - 12. tydzień leczenia** | |
|---|---|
| Dzień 15. - zakończenie leczenia | W okresie od 15. dnia leczenia do jego zakończenia należy przyjmować jedną jasnoniebieską tabletkę powlekaną CHAMPIX o mocy 1 mg dwa razy na dobę – jedną rano, drugą wieczorem, mniej więcej o tej samej porze. |

Po ukończeniu 12 tygodni leczenia, jeśli pacjent zaprzestanie palenia tytoniu, lekarz może zalecić dodatkową 12-tygodniową kurację lekiem CHAMPIX jedna tabletka 1 mg dwa razy na dobę, aby pomóc zapobiec powrotowi do nałogu palenia.

Jeśli pacjent nie jest w stanie lub nie chce zaprzestać palenia tytoniu od razu, może ograniczyć palenie tytoniu w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia i zaprzestać palenia tytoniu do zakończenia tego okresu. Następnie pacjent powinien w dalszym ciągu przyjmować lek CHAMPIX tabletki powlekane w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez dodatkowe 12 tygodni, co daje łącznie 24 tygodnie leczenia.

W przypadku nietolerancji występujących działań niepożądanych leku, lekarz może podjąć decyzję o czasowym lub stałym zmniejszeniu dawki do 0,5 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci mający problemy z nerkami powinni porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem CHAMPIX, gdyż mogą wymagać mniejszej dawki leku.

Lek Champix przeznaczony jest do stosowania doustnego.
Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Można je przyjmować niezależnie od posiłków.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CHAMPIX**
W razie przypadkowego przyjęcia większej ilości leku CHAMPIX niż przepisana przez lekarza, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego, zabierając ze sobą opakowanie tabletek.

**Pominięcie zastosowania leku CHAMPIX**
Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Ważne, aby lek CHAMPIX przyjmować regularnie o tej samej porze dnia. W razie pominięcia dawki leku należy ją przyjąć niezwłocznie. Jeżeli kolejna dawka powinna zostać przyjęta w ciągu 3-4 godzin, to pominiętej tabletki nie należy przyjmować.

**Przerwanie stosowania leku CHAMPIX**
W badaniach klinicznych wykazano, że przyjmowanie wszystkich dawek leku o odpowiedniej porze i przez wspomniany wyżej zalecany okres leczenia zwiększa prawdopodobieństwo skutecznego zaprzestania palenia. Dlatego też, o ile lekarz nie zaleci zakończenia leczenia, należy kontynuować stosowanie leku CHAMPIX zgodnie ze schematem dawkowania umieszczonym w powyższej tabeli.

W leczeniu wspomagającym zaprzestanie palenia tytoniu ryzyko powrotu do nałogu zwiększa się w okresie bezpośrednio po zakończeniu leczenia. Po przerwaniu stosowania leku CHAMPIX u pacjenta mogą tymczasowo wystąpić: zwiększona drażliwość, nagła chęć powrotu do palenia, depresja i (lub) zaburzenia snu. Lekarz może zadecydować o stopniowym zmniejszeniu dawki leku CHAMPIX w końcowym okresie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Rezygnacja z palenia tytoniu może spowodować różne objawy, niezależnie od tego czy stosuje się leczenie farmakologiczne, czy nie. Do tych objawów należą zmiany nastroju (depresja, rozdrażnienie, uczucie frustracji, niepokój), bezsenność, trudności w koncentracji, spowolnienie akcji serca oraz zwiększenie apetytu i masy ciała.

Pacjent powinien mieć świadomość, iż podczas próby rzucenia palenia niezależnie od tego, czy pacjent stosował lek CHAMPIX, czy też nie, mogą wystąpić u niego ciężkie objawy neuropsychiatryczne, takie jak pobudzenie, obniżenie nastroju lub zmiany w zachowaniu.
W przypadku wystąpienia takich objawów należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

U pacjentów próbujących zaprzestać palenia z pomocą leku CHAMPIX występowały niezbyt często lub rzadko ciężkie działania niepożądane, w tym napady padaczkowe, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, myśli samobójcze, utrata kontaktu z rzeczywistością oraz niezdolność do jasnego myślenia lub postrzegania (psychoza), zmiany w myśleniu lub zachowaniu (takie jak agresja i nietypowe zachowania). Zgłaszano również przypadki występowania ciężkich reakcji skórnych, w tym rumienia wielopostaciowego (rodzaju wysypki) i zespołu Stevensa-Johnsona (ciężkiej choroby charakteryzującej się tworzeniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, wokół oczu lub na narządach płciowych) oraz ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego (obrzęku twarzy, warg lub gardła).

- Bardzo częste działania niepożądane: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób:
    - Zapalenie nosa i gardła, niezwykłe marzenia senne, trudności ze spaniem, ból głowy
    - Nudności

- Częste działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób:
    - Zakażenie w obrębie klatki piersiowej, zapalenie zatok przynosowych
    - Zwiększenie masy ciała, zmniejszony apetyt, wzmożony apetyt
    - Senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku
    - Duszność, kaszel
    - Zgaga, wymioty, zaparcia, biegunka, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból zębów, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej
    - Wysypka skórna, swędzenie
    - Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
    - Ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia

- Niezbyt częste działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób:
    - Zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe
    - Uczucie paniki, zaburzenia myślenia, niepokój psychoruchowy, zmiany nastroju, depresja, lęk, omamy, zmiany w zakresie popędu płciowego
    - Napady drgawkowe, drżenie, uczucie ospałości, obniżenie wrażliwości na dotyk
    - Zapalenie spojówek, ból oka
    - Dzwonienie w uszach
    - Dusznica, częstoskurcz, kołatanie serca, przyspieszona akcja serca
    - Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, uderzenia gorąca
    - Zapalenie nosa, zatok i gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, gardła oraz klatki piersiowej, chrypka, gorączka sienna, podrażnienie gardła, przekrwienie błony śluzowej zatok, nadmierna wydzielina z nosa powodująca kaszel, katar

- Obecność krwinek czerwonych w stolcu, podrażnienie żołądka, zmiana w rytmie i charakterze wypróżnień, odbijanie, owrzodzenia w jamie ustnej, ból dziąseł
- Zaczerwienienie skóry, trądzik, nadmierna potliwość, nocne poty
- Kurcze mięśni, ból w obrębie ściany klatki piersiowej
- Częste oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy
- Obfitsze miesiączki
- Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, choroba grypopodobna, gorączka, uczucie osłabienia lub złe samopoczucie
- Duże stężenie cukru we krwi
- Zawał mięśnia sercowego
- Myśli samobójcze
- Zmiany w myśleniu lub zachowaniu (takie jak agresja)

- Rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób:

  - Wzmożone pragnienie
  - Uczucie pustki lub przygnębienia, spowolniony proces myślenia
  - Udar mózgu
  - Wzmożone napięcie mięśniowe, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji, osłabione czucie smaku, zaburzenia rytmu snu
  - Zaburzenia wzroku, przebarwienia gałki ocznej, rozszerzenie źrenic, nadwrażliwość na światło, krótkowzroczność, nadmierne łzawienie
  - Nieregularny rytm serca lub zaburzenia rytmu serca
  - Ból gardła, chrapanie
  - Obecność krwi w wymiocinach, nieprawidłowy stolec, nalot na języku
  - Sztywność stawów, ból żeber
  - Obecność glukozy w moczu, zwiększona ilość moczu oraz częstość oddawania moczu
  - Upławy, zmiany w zakresie funkcji płciowych
  - Uczucie zimna, torbiel
  - Cukrzyca
  - Lunatyzm
  - Utrata kontaktu z rzeczywistością oraz niezdolność do jasnego myślenia lub postrzegania (psychoza)
  - Nietypowe zachowanie
  - Ciężkie reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy (rodzaj wysypki) i zespół Stevensa-Johnsona (ciężka choroba charakteryzująca się tworzeniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, wokół oczu lub na narządach płciowych)
  - Ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, ust lub gardła).

- Częstość nieznana:

  - Krótkotrwała utrata przytomności

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek CHAMPIX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na listkach lub pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Blistry: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Butelka: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek CHAMPIX**
- Substancją czynną leku jest wareniklina.
- Każda tabletka powlekana o mocy 0,5 mg zawiera 0,5 mg warenikliny (w postaci winianu).
- Każda tabletka powlekana o mocy 1 mg zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).
- Pozostałe składniki to:

| Rdzeń tabletki – CHAMPIX 0,5 mg i 1 mg tabletki powlekane |
|---|
| Celuloza mikrokrystaliczna<br>Bezwodny wodorofosforan wapnia<br>Kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „CHAMPIX zawiera sód”)<br>Bezwodny dwutlenek krzemu koloidalny<br>Magnezu stearynian |

| Otoczka tabletki – CHAMPIX 0,5 mg tabletki powlekane |
|---|
| Hypromeloza<br>Tytanu dwutlenek (E171)<br>Makrogol 400<br>Triacetyna |

| Otoczka tabletki – CHAMPIX 1 mg tabletki powlekane |
|---|
| Hypromeloza<br>Tytanu dwutlenek (E171)<br>Makrogol 400<br>Lak glinowy indygotyny (E132)<br>Triacetyna |

**Jak wygląda lek CHAMPIX i co zawiera opakowanie**
- CHAMPIX 0,5 mg tabletki powlekane to białe tabletki o kształcie przypominającym zmodyfikowaną kapsułkę opatrzone napisem „*Pfizer*” i „CHX 0.5”

- CHAMPIX 1 mg tabletki powlekane to jasnoniebieskie tabletki o kształcie przypominającym zmodyfikowaną kapsułkę opatrzone napisem „*Pfizer*” i „CHX 1.0”

CHAMPIX dostępny jest w następujących opakowaniach:

- Opakowanie stosowane podczas rozpoczynania leczenia zawierające 2 blistry: 1 przezroczysty blister z 11 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 0,5 mg i 1 przezroczysty blister

z 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.
- Opakowanie stosowane podczas rozpoczynania leczenia zawierające 2 blistry: 1 przezroczysty blister z 11 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 0,5 mg i 14 tabletkami powlekanymi 1 mg, i 1 przezroczysty blister z 28 lub 2 przezroczyste blistry z 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.
- Opakowanie stosowane podczas rozpoczynania leczenia: opakowanie zbiorcze zawierające 1 opakowanie pośrednie z 1 przezroczystym blistrem z 11 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 0,5 mg i 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg, i 1 przezroczysty blister z 28 lub 2 przezroczyste blistry z 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco oraz 2 opakowania pośrednie, z których każde zawiera po 2 przezroczyste blistry z 28 lub 4 przezroczyste blistry z 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.
- Opakowanie kontynuacyjne (leczenie podtrzymujące) zawierające 2 lub 4 przezroczyste blistry z 14 lub 2 przezroczyste blistry z 28 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.
- Opakowanie kontynuacyjne (leczenie podtrzymujące) zawierające 2 lub 4 przezroczyste blistry z 14 lub 2 przezroczyste blistry z 28 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 0,5 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.
- Opakowanie stosowane podczas rozpoczynania leczenia zawierające 2 blistry: 1 przezroczysty blister z 11 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 0,5 mg i 1 przezroczysty blister z 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w kartoniku.
- Opakowanie kontynuacyjne (leczenie podtrzymujące) zawierające 2, 4, 8 lub 10 przezroczystych blistrów z 14 tabletkami powlekanymi CHAMPIX 1 mg w kartoniku.
- Szczelnie zamknięta biała butelka wykonana z HDPE wyposażona w zamknięcie zapobiegające przypadkowemu otwarciu przez dzieci, w kartoniku, zawierająca 56 tabletek powlekanych CHAMPIX 1 mg.
- Szczelnie zamknięta biała butelka wykonana z HDPE wyposażona w zamknięcie zapobiegające przypadkowemu otwarciu przez dzieci, w kartoniku, zawierająca 56 tabletek powlekanych CHAMPIX 0,5 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

**Wytwórca**
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

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

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

**France**
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 2514000

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

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

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

**Portugal**
Laboratórios Pfizer Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.