

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta o velikosti 4 mm × 8 mm

Bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 0.5“ na druhé straně.

4.2 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek CHAMPIX je indikován pro odvykací léčbu kouření u dospělých.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg vareniclinu 2x denně v návaznosti na jednotýdenní titraci uvedenou níže:

1.-3. den:	0,5 mg 1x denně
4.-7. den:	0,5 mg 2x denně
8. den – konec léčby	1 mg 2x denně

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Dávkování přípravku CHAMPIX má obvykle začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1). Pacienti mají být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů.

U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit následnou 12týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně k udržení abstinence (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit náhle, by se mělo zvážit postupné odvykání kouření s pomocí přípravku CHAMPIX. Pacienti by měli během prvních 12 týdnů léčby kouření omezovat a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté by měli pacienti pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX po dalších 12 týdnů, celkem tak léčba trvá 24 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem CHAMPIX nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou odvykací léčbu přípravkem CHAMPIX zkusit znovu (viz bod 5.1).

Pacientům, kteří netolerují nežádoucí účinky přípravku CHAMPIX, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

V léčbě odvykání kouření je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem návratu ke kouření je vhodné zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížení funkce ledvin, musí lékař u staršího pacienta posoudit stav ledvin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou (stanovená clearance kreatininu > 50 ml/min. a ≤ 80 ml/min.) až středně závažnou (stanovená clearance kreatininu ≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu < 30 ml/min.) je doporučená dávka přípravku CHAMPIX 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin není léčba přípravkem CHAMPIX doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u této populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání a tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek CHAMPIX se užívá s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky zanechání kouření

Fyziologické změny vyvolané zanecháním kouření, při léčbě přípravkem CHAMPIX nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může zanechání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů podstupujících odvykací léčbu kouření pomocí přípravku CHAMPIX hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálady, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy.

Byla provedena rozsáhlá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a aktivní léčbou k porovnání rizika závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů s psychiatrickou

poruchou v anamnéze či bez ní, kteří byli léčeni kvůli zanechání kouření vareniklinem, bupropionem, nikotinovou substituční terapií (NRT) ve formě náplasti nebo placebem. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl soubor neuropsychiatrických nežádoucích příhod, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Použití vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní nebylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných neuropsychiatrických nežádoucích příhod v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (viz bod 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Studie u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní**).

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu.

Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažných neuropsychiatrických symptomů u pacientů, kteří se pokouší přestat kouřit s léčbou nebo bez ní. Pokud se v průběhu léčby vareniklinem objeví závažné neuropsychiatrické symptomy, pacienti musí okamžitě přestat vareniklin užívat a musí neprodleně kontaktovat zdravotnického pracovníka s žádostí o přehodnocení léčby.

Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

Studie s odvykáním kouření zaměřené na přípravek CHAMPIX poskytly data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení s odvykáním kouření byly bez ohledu na léčbu častěji hlášeny neuropsychiatrické nežádoucí příhody u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze v porovnání s pacienty bez psychiatrických poruch v anamnéze (viz bod 5.1).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou přípravkem CHAMPIX hlášení výskytu záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez anamnézy. Přípravek CHAMPIX je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, které doprovází riziko sníženého prahu rozvoje epileptických záchvatů, užívat opatrně.

Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení přípravku CHAMPIX spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí anebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

Kardiovaskulární příhody

Pacienti užívající přípravek CHAMPIX musí být poučeni, aby informovali svého lékaře o nově zaznamenaných nebo zhoršených kardiovaskulárních symptomech a aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc při výskytu příznaků infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (viz bod 5.1).

Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem CHAMPIX hlášeny případy reakcí z přecitlivělosti včetně angioedému. Klinické příznaky zahrnovaly otok obličeje, úst (jazyka, rtů a dásní), krku (hrdla a hrtanu) a končetin. Vzácně byly hlášeny případy život ohrožujícího angioedému

vyžadujícího akutní lékařské ošetření z důvodu dýchacích obtíží. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, musí vareniklin vysadit a neprodleně kontaktovat lékaře.

Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván přípravek CHAMPIX, také vzácně hlášeny případy těžkých kožních reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Vzhledem k tomu, že tyto kožní reakce mohou být život ohrožující, pacient musí přípravek vysadit při prvních známkách vyrážky nebo jiné kožní reakce a neprodleně kontaktovat lékaře.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na vlastnosti vareniklinu a dosavadní klinické zkušenosti, nemá přípravek CHAMPIX žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování přípravku CHAMPIX nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže se nedoporučuje.

In vitro studie nenaznačují, že by vareniklin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Navíc vzhledem k tomu, že metabolismus vareniklinu představuje méně než 10 % jeho clearance, léčivé látky ovlivňující systém cytochromu P450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku vareniklinu (viz bod 5.2), a proto úprava dávky přípravku CHAMPIX není nutná.

Studie *in vitro* ukázaly, že vareniklin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí (např. metformin – viz níže) pravděpodobně nejsou vareniklinem ovlivněny.

Metformin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniklinu.

Cimetidin

Současné podávání cimetidinu a vareniklinu zvyšovalo systémovou expozici vareniklinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniklinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžně léčit cimetidinem a vareniklinem vyvarovat.

Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Warfarin

Vareniklin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniklinem ovlivněn. Zanechání kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu (viz bod 4.4).

Alkohol

Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniklinem jsou omezené. Některá hlášení po uvedení na trh uvádí u pacientů léčených vareniklinem zvýšené intoxikační účinky alkoholu. Kauzální vztah mezi těmito událostmi a vareniklinem nebyl stanoven.

Použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření

Bupropion

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)

Při souběžném podávání vareniklinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů, došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměr o 2,6 mmHg) měřeného v poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspepsie a únavy vyšší u kombinace než u samotné NRT.

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu vareniklinu (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání vareniklinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.1).

Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do lidského mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do lidského mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem CHAMPIX, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby přípravkem CHAMPIX pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

Neklinické údaje získané ze standardních studií samčí a samičí fertility u potkanů neodhalily žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CHAMPIX může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci a přechodnou ztrátu vědomí, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, obsluhovat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Odvykání kouření, s léčbou nebo bez ní, je spojeno s různými příznaky. U pacientů pokoušejících se přestat kouřit, byly hlášeny například: dysforická či depresivní nálada; nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv; úzkost; potíže s koncentrací; neklid; pokles srdeční frekvence; zvýšená chuť k jídlu nebo nárůst tělesné hmotnosti. Design ani analýzy studií s přípravkem CHAMPIX se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a s těmi, které mohou být způsobeny odnětím nikotinu. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou založeny na hodnocení údajů ze studií fáze II a III prováděných před uvedením přípravku na trh a na jejich

aktualizaci na základě souhrnných údajů z 18 placebem kontrolovaných studií provedených před a po uvedení přípravku na trh, zahrnujících přibližně 5000 pacientů léčených vareniklinem.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a výjimečně vedla k ukončení léčby.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, které byly častější než u placeba, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Bronchitida, sinusitida
Méně časté	Mykotická infekce, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Snížený počet trombocytů
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie
Vzácné	Diabetes mellitus, polydipsie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida
Vzácné	Psychózy, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, zpomalené myšlení
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závratě, poruchy chuti
Méně časté	Epileptický záchvat, třes, letargie, hypestezie
Vzácné	Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, porucha řeči, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu
Není známo	Přechodná ztráta vědomí
Poruchy oka	
Méně časté	Konjunktivitida, bolest očí
Vzácné	Skotom, zbarvení sklér, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	
Méně časté	Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zrychlení srdečního tepu
Vzácné	Fibrilace síní, deprese ST segmentu na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG
Cévní poruchy	
Méně časté	Zvýšení krevního tlaku, nával horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dušnost, kašel
Méně časté	Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, dráždění krku, překrvení dutin, syndrom kašle horních cest dýchacích, sekrece z nosu
Vzácné	Laryngeální bolest, chrápání

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hematochezie, gastritida, změna pravidelnosti stolice, řihání, aftózní stomatitida, bolest dásní
Vzácné	Hematemezea, neobvyklá stolice, povleklý jazyk
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Erytém, akné, hyperhidróza, noční pocení
Vzácné	Závažné kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Méně časté	Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku
Vzácné	Ztuhlost kloubů, kostochondritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Polakisurie, nocturie
Vzácné	Glykosurie, polyurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Menoragie
Vzácné	Poševní výtok, sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Bolest hrudníku, únava
Méně časté	Tíseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost
Vzácné	Zimnice, cysta
Vyšetření	
Časté	Odchylky funkčních jaterních testů
Vzácné	Abnormální analýza spermatu, C-reaktivní protein zvýšený, snížená hladina kalcia v krvi
*Četnosti jsou odhadnuty z poregistrační observační kohortové studie.	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních před uvedením na trh nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpůrná opatření.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin byl vareniklin vyloučen dialýzou (viz bod 5.2), ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému; léčiva k terapii závislosti; léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: N07BA03

Mechanismus účinku

Vareniklin se váže s vysokou afinitou a selektivitou k $\alpha 4\beta 2$ neuronálním nikotinovým acetylcholinovým receptorům, kde působí jako částečný agonista – sloučenina, která působí jednak jako agonista, ale s nižší účinností než nikotin, a v přítomnosti nikotinu pak jako antagonistista.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniklin váže na $\alpha 4\beta 2$ neuronální nikotinové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu zprostředkovanou receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná $\alpha 4\beta 2$ nAChR vazebná místa, ke kterým má vareniklin vyšší afinitu. Proto může vareniklin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat $\alpha 4\beta 2$ receptory a mezolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívané při kouření. Vareniklin je vysoce selektivní a váže se silněji na $\alpha 4\beta 2$ subtyp receptorů ($K_i=0,15$ nM) než na jiné běžné nikotinové receptory ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i= 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3400$ nM) nebo na nenikotinové receptory a transportéry ($K_i > 1\mu\text{M}$, kromě 5-HT3 receptorů: $K_i=350$ nM).

Farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniklinu na $\alpha 4\beta 2$ nikotinovém receptoru, kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od symptomů z vysazení (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na $\alpha 4\beta 2$ receptory (antagonistická aktivita).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravky pro odvykání kouření budou s větší pravděpodobností účinné u pacientů, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kteří mají k dispozici další poradenství a podporu.

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret (≥ 10 cigaret denně); Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo přípravek CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

Srovnávací klinické studie

Dvě identické dvojité zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (4W-CQR: 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr přípravku CHAMPIX prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a placebem.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra nepřetržité abstinence (CA – Continuous Abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9.-52. týdne a naměřený exhalovaný CO nepřesahoval 10 ppm.

Míra 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míra CA (9.-52. týden) z první i druhé studie jsou znázorněné v tabulce:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden
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 %
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Touha po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření hlášené pacienty

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících přípravek CHAMPIX ve srovnání s placebem. Přípravek CHAMPIX, ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, díky kterým kouření nezanechali ti pacienti, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

Studie udržení abstinence

Třetí studie vyhodnocovala prospěšnost dalších 12 týdnů léčby přípravkem CHAMPIX na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n=1927) dostávali nezáslepeně přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do 12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď přípravek CHAMPIX (1 mg 2x denně) nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem studie byla míra nepřetržitého nekouření od 13.-24. týdne ve dvojité zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v týdnech 13.-52.

Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem: lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti užívání přípravku CHAMPIX u černošské populace nebyla klinická účinnost u této populace stanovena.

Flexibilní stanovení data zanechání kouření v 1.-5. týdnu

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden) byla u vareniklinu 53,9 % a u placeba 19,4 % (rozdíl=34,5 %, 95 % IS: 27%-42 %) a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byla 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placeba (rozdíl=22,5 %, 95 % IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a poté si stanovit datum, kdy odvykání zahájí, v průběhu 5 týdnů.

Studie u subjektů znovu léčených přípravkem CHAMPIX

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 494 pacientů, kteří se již pokoušeli přestat kouřit s přípravkem CHAMPIX, a buď byl jejich pokus neúspěšný, nebo po léčbě znovu začali kouřit. Subjekty, které během předcházející léčby zaznamenaly nějaký nežádoucí účinek, byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1 : 1 do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (N=249) nebo užívající placebo (N=245) na 12 týdnů léčby a poté absolvovaly až 40týdenní sledování po ukončení léčby. Pacienti zahrnutí do této studie již v minulosti užívali přípravek CHAMPIX, když se pokoušeli přestat kouřit, (celková doba léčby alespoň dva týdny) nejméně tři měsíce před vstupem do studie a kouřili nejméně čtyři týdny.

Pacienti léčení přípravkem CHAMPIX dosahovali superiorní výskyt abstinence potvrzené vyšetřením CO od 9. do 12. týdne a od 9. týdne do 52. týdne oproti pacientům léčeným placebem. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Postupné odvykání kouření

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v 52týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1 510 subjektů, které nebyly schopny nebo ochotny přestat kouřit během čtyř týdnů, avšak byly ochotny postupně omezit své kouření během 12týdenního období před ukončením kouření. Subjekty byly randomizovány buď do skupiny užívající přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=760), nebo placebo (n=750) po dobu 24 týdnů a po léčbě byly sledovány až do 52. týdne. Subjekty dostaly pokyny, aby snížily počet vykouřených cigaret alespoň o 50 % do konce prvních čtyř týdnů léčby, po čemž následovalo další 50 % snížení od čtvrtého do osmého týdne léčby s cílem dosáhnout úplné abstinence do 12 týdnů. Po počáteční 12týdenní fázi omezování kouření pokračovaly subjekty v léčbě po dalších 12 týdnů. Subjekty léčené přípravkem CHAMPIX měly významně vyšší míru nepřetržité abstinence v porovnání s placebem: nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Bezpečnostní profil přípravku CHAMPIX v této studii byl ve shodě se studiemi před uvedením přípravku na trh.

Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40týdenní sledování po ukončení léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3 % a u placeba 14,3 % a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placeba.

Úmrtí a závažné kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány komisí. Následující příhody se objevily s četností $\geq 1\%$ v obou léčebných skupinách během léčby (nebo v průběhu 30 dnů po ukončení léčby): nefatální infarkt myokardu (1,1 % u přípravku CHAMPIX vs. 0,3 % u placebo) a hospitalizace kvůli angině pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Během období bez léčby až do 52. týdne příhody zahrnovaly potřebu koronární revaskularizace (2 % vs. 0,6 %), hospitalizaci kvůli angině pectoris (1,7 % vs. 1,1 %) a nově diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) nebo příjem k výkonu ICHDK (1,4 % vs. 0,6 %). Někteří z pacientů, kteří vyžadovali koronární revaskularizaci, podstoupili výkon jako součást léčby nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace kvůli angině pectoris. Kardiovaskulární smrt se během 52týdenní studie vyskytla u 0,3 % pacientů léčených přípravkem CHAMPIX a 0,6 % pacientů užívajících placebo.

K systematickému vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti přípravku CHAMPIX byla provedena meta-analýza 15 klinických studií v délce trvání léčby ≥ 12 týdnů, která zahrnovala 7002 pacienty (4190 užívajících přípravek CHAMPIX a 2812 užívajících placebo). Studie s pacienty se stabilním kardiovaskulárním onemocněním popsána výše byla rovněž v meta-analýze zahrnuta.

Klíčová analýza kardiovaskulární bezpečnosti zahrnovala výskyt a časové rozvržení souhrnného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Tyto příhody zahrnuté v cílovém parametru byly uznané nezávislou komisí. Souhrnem: ve studiích zahrnutých do meta-analýzy se během léčby vyskytl malý počet závažných kardiovaskulárních příhod – MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Dále se vyskytl malý počet MACE do 30 dnů od ukončení léčby (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozice přípravku CHAMPIX měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95 % interval spolehlivosti 0,76 – 10,55, $p=0,12$) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82, $p=0,15$) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků. Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Dle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající přípravek CHAMPIX podobné četnosti úmrtí ze všech příčin (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Studie k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní

Kardiovaskulární bezpečnost přípravku CHAMPIX byla hodnocena ve studii se subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní (mateřská studie; viz bod 5.1 – *Neuropsychiatrická bezpečnost*) a v jejím neléčebném prodloužení, tj. studii k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, do které bylo zařazeno 4595 ze 6293 subjektů, které dokončily mateřskou studii ($N=8058$), a v rámci které byly tyto subjekty sledovány až do 52. týdne. Mezi všemi subjekty léčenými v mateřské studii mělo 1749 (21,7 %) střední kardiovaskulární riziko a 644 (8,0 %) mělo vysoké kardiovaskulární riziko definované podle Framinghamova skóre.

Primárním cílovým kardiovaskulárním parametrem byla doba do závažné kardiovaskulární příhody (MACE) definované jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda během léčby. Úmrtí a kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány nezávislou komisí.

V následující tabulce je uvedena incidence MACE a poměry rizik v porovnání s placebem pro všechny léčebné skupiny během léčby a kumulativní výsledky pro léčbu plus 30 dní poté a pro celou dobu studie (až do konce).

	CHAMPIX N=2016	Bupropion N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
<i>Během léčby</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Během léčby plus 30 dní</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<i>Až do konce studie</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Užívání přípravku CHAMPIX, bupropionu a NRT nebylo asociováno se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod u kuřáků léčených po dobu až 12 týdnů a sledovaných po dobu až 1 roku v porovnání s placebem. Vzhledem k relativně nízkému celkovému počtu příhod však nelze souvislost zcela vyloučit.

Subjekty s mírnou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Účinnost a bezpečnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně) při odvykání kouření u subjektů s mírnou až středně těžkou CHOPN byla prokázána v randomizované dvojitě slepé studii kontrolované placebem. Ve studii trvající 52 týdnů byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) v 9.-12. týdnu, potvrzená vyšetřením CO, a hlavním sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu. Bezpečnostní profil vareniklinu byl srovnatelný s profilem pozorovaným v jiných studiích s běžnou populací, včetně pulmonární bezpečnosti.

Výsledky 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	4týdenní CQR	CA (9.-52. týden)
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (poměr pravděpodobností) (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze

Účinnost vareniklinu byla potvrzena v randomizované, placebem kontrolované studii s 525 pacienty, s anamnézou deprese v posledních 2 letech nebo stabilně užívajících antidepresiva. Míra ukončení kouření u této populace byla obdobná jako u běžné populace. Míra nepřetržité abstinence v 9.-12. týdnu byla 35,9 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 15,6 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a v 9.-52. týdnu byla 20,3 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 10,4 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (27,0 % vs. 10,4 % při užívání placeba), bolest hlavy (16,8 % vs. 11,2 %), abnormální sny (11,3 % vs. 8,2 %), nespavost (10,9 % vs. 4,8 %) a podrážděnost (10,9 % vs. 8,2 %). Psychiatrické stupnice neukázaly během studie žádné rozdíly mezi skupinami léčenými vareniklinem a placebem, ani žádné celkové zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických symptomů, v žádné skupině léčby.

Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou

Bezpečnost a snášenlivost vareniklinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené studii u 128 kuřáků se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří dále užívali antipsychotika. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající vareniklin (1 mg 2x denně) nebo placebo po dobu 12 týdnů s následnou 12týdenní fází bez léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (23,8 % vs. 14 % při užívání placebo), bolest hlavy (10,7 % vs. 18,6 % při užívání placebo), a zvracení (10,7 % vs. 9,3 % při užívání placebo). Mezi neuropsychiatrickými nežádoucími účinky byla nespavost jediným účinkem hlášeným v obou skupinách u ≥ 5 % subjektů s četností vyšší ve skupině léčené vareniklinem než u skupiny užívající placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Souhrnně nedošlo v obou léčebných skupinách ke zhoršení schizofrenie, podle psychiatrických měřítek, a nedošlo k celkové změně extrapyramidových příznaků. Ve skupině léčené vareniklinem, ve srovnání s placebem, byly u většího počtu subjektů před zařazením do studie (v anamnéze) a po ukončení aktivní léčebné periody hlášeny sebevražedné myšlenky nebo chování (v 33. až 85. dni po podání poslední léčebné dávky). Během aktivní léčebné periody byla incidence nežádoucích účinků souvisejících se sebevraždou obdobná u skupin léčených vareniklinem i placebem (11 % vs. 9,3 %). Podíl subjektů s nežádoucími účinky souvisejícími se sebevraždou byl během aktivní léčebné periody, v porovnání s fází po léčbě ve skupině léčené vareniklinem, nezměněn, ve skupině užívající placebo byl ve fázi po léčbě nižší. Přestože žádné sebevraždy nebyly dokonány, ve skupině léčené vareniklinem byl zaznamenán pokus o sebevraždu u subjektu, který již dříve několik podobných pokusů o sebevraždu prodělal. Tyto pouze omezené údaje z jediné studie s odvykáním kouření nejsou dostatečné pro definitivní rozhodnutí o bezpečnosti u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou.

Neuropsychiatrická studie bezpečnosti u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní
Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem a aktivní léčbou, která zahrnovala subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N = 4074) a subjekty bez psychiatrické poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N = 3984). Subjekty ve věku 18-75 let, které kouří 10 nebo více cigaret denně, byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě vareniklinem 1 mg dvakrát denně, bupropionem SR 150 mg dvakrát denně, nikotinovou substituční terapií (NRT) 21 mg/den ve formě náplasti se snižující se dávkou nebo placebem po léčebné období 12 týdnů; subjekty byly poté sledovány dalších 12 týdnů po léčbě.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl soubor následujících nežádoucích neuropsychiatrických příhod (NPS): závažné příhody úzkosti, deprese, abnormálního pocitu či hostility a/nebo středně závažné či závažné příhody agitovanosti, agrese, bludů, halucinací, vražedných myšlenek, mánie, paniky, paranoie, psychózy, sebevražedných myšlenek, sebevražedného chování nebo dokonané sebevraždy.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u **nepsychiatrické kohorty**.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrických nežádoucích příhod (AE NPS) závažné intenzity:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčných pacientů	990	989	1006	999
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežádoucí příhoda, NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Četnosti výskytu příhod souhrnného cílového parametru byly nízké ve všech léčebných skupinách a byly podobné nebo nižší u každé z aktivních léčebných metod v porovnání s placebem. Použití vareniklinu, bupropionu a NRT v nepsychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS souhrnného primárního cílového parametru v porovnání s placebem (95% CI byly nižší než nebo se rovnaly 0).

Procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) byl podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Během léčby				
Hodnocený počet	988	983	996	995
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sebevražedné chování	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Během následného sledování				
Hodnocený počet	807	816	800	805
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sebevražední chování	0	1 (0,1)	0	0
Sebevražedné myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v nepsychiatrické kohortě.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a RD (95% CI) v porovnání s placebem u **psychiatrické kohorty**. Rovněž jsou uvedeny jednotlivé součásti cílového parametru.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	1026	1017	1016	1015
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) vs. placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Součásti souhrnného primárního cílového parametru AE NPS, n (%):				
Úzkost ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Deprese ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Pocit abnormality ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilita ^a	0	0	0	0
Agitovanost ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agrese ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Bludy ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinace ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Vražedné myšlenky ^b	0	0	0	0
Mánie ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panika ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychóza ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sebevražedné chování ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Dokonaná sebevražda ^b	0	0	0	0
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = nežádoucí příhoda; ^astupeň = závažná intenzita AE; ^bstupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

U pacientů v psychiatrické kohortě v každé léčebné skupině bylo hlášeno více příhod v porovnání s nepsychiatrickou kohortou a incidence příhod v souhrnném cílovém parametru v porovnání s placebem byla vyšší pro každou aktivní léčbu. Avšak použití vareniklinu, bupropionu a NRT v psychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (95% CI zahrnovala 0).

V psychiatrické kohortě byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného chování Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin N = 1026 n (%)	Bupropion N = 1017 n (%)	NRT N = 1016 n (%)	Placebo N = 1015 n (%)
Během léčby				
Hodnocený počet	1017	1012	1006	1006
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sebevražedné myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Během následného sledování				
Hodnocený počet	833	836	824	791
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sebevražedné chování	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V psychiatrické kohortě nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů léčených vareniklinem v této studii byly podobné jako příhody, které byly pozorovány ve studiích před uvedením přípravku na trh.

V obou kohortách subjekty léčené vareniklinem prokázaly statistickou superioritu abstinence potvrzené vyšetřením CO během týdnů 9 až 12 a 9 až 24 v porovnání se subjekty léčenými bupropionem, nikotinovou náplastí a placebem (viz následující tabulka).

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

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

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008

CA = míra nepřetržité abstinence; CI = interval spolehlivosti; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

Analýza údajů z klinických studií neprokázala zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických příhod ve spojitosti s vareniklinem ve srovnání s placebem. Kromě toho nezávislé observační studie nespovídají o zvýšeném riziku závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na nikotinové substituční terapii (NRT) nebo bupropionu.

Přerušeni léčby

Četnost přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4 % u vareniklinu oproti 9,7 % u placeba. Četnosti přerušeni léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byly v této skupině následující: nauzea (2,7 % oproti 0,6 % u placeba), bolest hlavy (0,6 % oproti 1,0 % u placeba), nespavost (1,3 % oproti 1,2 % u placeba) a neobvyklé sny (0,2 % oproti 0,2 % u placeba).

Analýza klinických studií:

Byla provedena metaanalýza 5 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií zahrnujících celkem 1 907 pacientů (1 130 vareniklin, 777 placebo), jejímž cílem bylo vyhodnotit sebevražedné myšlenky a chování dle škály C-SSRS (Kolumbijská škála k hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí). Tato metaanalýza zahrnovala jednu studii (N = 127) u pacientů s anamnézou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a jinou studii (N = 525) u pacientů s anamnézou deprese. Výsledky neprokázaly žádný nárůst incidence sebevražedných myšlenek a/nebo chování u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, jak dokládá tabulka níže. Z 55 pacientů, kteří uváděli sebevražedné myšlenky nebo chování, patřilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) do dvou studií zařazujících pacienty s anamnézou schizofrenie / schizoafektivní poruchy nebo deprese. V dalších třech studiích uváděl tyto příhody pouze malý počet pacientů (4 vareniklin, 3 placebo).

Počet pacientů a poměr rizik sebevražedných myšlenek a/nebo chování dle C-SSRS z metaanalýzy 5 klinických studií srovnávajících vareniklin s placebem

	Vareniklin (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Počet patientských let expozice	325	217
Poměr rizik # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Z této skupiny uváděl jeden pacient v každém léčebném rameni sebevražedné chování

** Pacienti s příhodami až 30 dnů po léčbě; % nejsou vážena dle studie

RR incidencí na 100 patientských let

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsaných výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich trpěli psychiatrickými onemocněními. Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95 % CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji (≥ 1 %) hlášené

kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem ≥ 1 % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:

	Vareniklin (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a příznaky	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivní poruchy a změny nálady	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a změny nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

Observační studie

Čtyři observační studie, každá zahrnovala 10 000 až 30 000 pacientů užívajících vareniklin v adjustovaných analýzách, srovnávaly riziko rozvoje závažných neuropsychiatrických příhod, včetně neuropsychiatrických hospitalizací a fatálního a nefatálního sebepoškození, u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT nebo bupropionu. Všechny studie byly retrospektivního kohortového charakteru a zahrnovaly pacienty s psychiatrickou anamnézou nebo bez ní. Všechny studie používaly statistické metody kontrolující zavádějící faktory, včetně preferenční preskripce vareniklinu u zdravějších pacientů. Nelze však vyloučit reziduální zavádějící faktory.

Dvě ze studií nenalezly žádný rozdíl v riziku neuropsychiatrických hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a nikotinové náplasti (poměr rizik [HR] 1,14; 95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,56–2,34 v první studii a 0,76; 95 % CI: 0,40–1,46 v druhé studii). Síla detekce rozdílů v těchto dvou studiích byla omezená. Třetí studie neuváděla žádný rozdíl v riziku rozvoje psychiatrických nežádoucích příhod diagnostikovaných během návštěv na akutním centrálním příjmovém oddělení nebo hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a uživateli bupropionu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55–1,30). Na základě hlášení po uvedení na trh může být bupropion spojen s neuropsychiatrickými nežádoucími příhodami.

Čtvrtá studie neprokázala vyšší riziko fatálního a nefatálního sebepoškození (HR 0,88; 95 % CI: 0,52–1,49) u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT. Výskyt detekovaných sebevražd byl během tří měsíců od zahájení jakékoli medikamentózní léčby vzácný (dva případy u 31 260 uživatelů vareniklinu a šest případů u 81 545 uživatelů NRT).

Kohortová studie v těhotenství

Populační kohortová studie srovnávala děti vystavené přípravku CHAMPIX *in utero* (N = 335) s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, (N = 78 412) a dětmi narozenými matkám nekuřačkám (N = 806 438). V této studii byl mezi dětmi vystavenými přípravku CHAMPIX *in utero* v porovnání s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, nižší výskyt vrozených malformací (3,6 % vs. 4,3 %), porodu mrtvého plodu (0,3 % vs. 0,5 %), předčasného porodu (7,5 % vs. 7,9 %), hypotrofie (12,5 % vs. 17,1 %) a předčasného odtoku plodové vody (3,6 % vs. 5,4 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace vareniklinu je dosaženo obvykle během 3-4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniklinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.

Distribuce

Vareniklin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (% CV=50). Vazba vareniklinu na plazmatické bílkoviny je nízká ($\leq 20\%$) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniklin prochází placentou a je vylučován do mléka.

Biotransformace

Pouze malá část vareniklinu je metabolizována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. Méně významné metabolity v moči zahrnují N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniklin. V oběhu je 91 % vareniklinu v nezměněné podobě. Méně významné metabolity v oběhu zahrnují vareniklin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniklin.

In vitro studie prokázaly, že vareniklin neinhibuje enzymy cytochromu P450 ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Mezi testované enzymy P450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Taktéž indukční vliv vareniklinu na aktivitu enzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P450 nebyl v *in vitro* studiích na lidských hepatocytech prokázán. Proto vareniklin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Eliminační poločas vareniklinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniklinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2 (viz bod 4.5).

Linearita/nelinearita

Vareniklin vykazuje po jedné (0,1-3 mg) nebo opakovaných (1-3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniklinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či souběžné užívání léčivých přípravků, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách.

Porucha funkce jater

Vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu by neměla být farmakokinetika vareniklinu u pacientů s poškozením jater ovlivněna (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu >50 ml/min. a ≤ 80 ml/min.). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min., a ≤ 50 ml/min.) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min.). U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min.) stoupla expozice vareniklinu 2,1krát. U osob v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage-renal disease, ESRD) byl vareniklin účinně odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Farmakokinetika vareniklinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65-75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých subjektů (viz bod 4.2). Informace o dávkování u starších pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce

v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností > 55 kg měřená pomocí AUC₍₀₋₂₄₎, byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností ≤ 55 kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Účinnost a bezpečnost u pediatrické populace mladší 18 let nebyla prokázána a nelze tedy stanovit doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U samců potkanů, kterým byl podáván vareniklin po dobu 2 let se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniklinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky (viz bod 4.6). Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniklin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniklinu je malá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky: 2 roky
Blistry: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
HDPE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro udržovací léčbu

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 0,5 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná hliníkovou fólií/polyethylenem obsahující 56 x 0,5 mg potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2006
Datum posledního prodloužení: 29. června 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

3.srpna 2018

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta o velikosti 5 mm × 10 mm

Světle modré bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 1.0“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CHAMPIX je indikován pro odvykací léčbu kouření u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg vareniclinu 2x denně v návaznosti na jednotýdenní titraci uvedenou níže:

1.-3. den:	0,5 mg 1x denně
4.-7. den:	0,5 mg 2x denně
8. den – konec léčby	1 mg 2x denně

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Dávkování přípravku CHAMPIX má obvykle začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1). Pacienti mají být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů.

U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit následnou 12týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně k udržení abstinence (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit náhle, by se mělo zvážit postupné odvykání kouření s pomocí přípravku CHAMPIX. Pacienti by měli během prvních 12 týdnů léčby kouření omezovat a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté by měli pacienti pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX po dalších 12 týdnů, celkem tak léčba trvá 24 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem CHAMPIX nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou odvykací léčbu přípravkem CHAMPIX zkusit znovu (viz bod 5.1).

Pacientům, kteří netolerují nežádoucí účinky přípravku CHAMPIX, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

V léčbě odvykání kouření je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem návratu ke kouření je vhodné zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížení funkce ledvin, musí lékař u staršího pacienta posoudit stav ledvin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou (stanovená clearance kreatininu > 50 ml/min. a ≤ 80 ml/min.) až středně závažnou (stanovená clearance kreatininu ≥ 30 ml/min. a ≤ 50 ml/min.) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu < 30 ml/min.) je doporučená dávka přípravku CHAMPIX 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin není léčba přípravkem CHAMPIX doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u této populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání a tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek CHAMPIX se užívá s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky zanechání kouření

Fyziologické změny vyvolané zanecháním kouření, při léčbě přípravkem CHAMPIX nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může zanechání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů podstupujících odvykací léčbu kouření pomocí přípravku CHAMPIX hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálady, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy.

Byla provedena rozsáhlá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a aktivní léčbou k porovnání rizika závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní, kteří byli léčeni kvůli zanechání kouření vareniklinem, bupropionem,

nikotinovou substituční terapií (NRT) ve formě náplasti nebo placebem. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl soubor neuropsychiatrických nežádoucích příhod, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Použití vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní nebylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných neuropsychiatrických nežádoucích příhod v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (viz bod 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Studie u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní**).

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu.

Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažných neuropsychiatrických symptomů u pacientů, kteří se pokouší přestat kouřit s léčbou nebo bez ní. Pokud se v průběhu léčby vareniklinem objeví závažné neuropsychiatrické symptomy, pacienti musí okamžitě přestat vareniklin užívat a musí neprodleně kontaktovat zdravotnického pracovníka s žádostí o přehodnocení léčby.

Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

Studie s odvykáním kouření zaměřené na přípravek CHAMPIX poskytly data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení s odvykáním kouření byly častěji bez ohledu na léčbu hlášeny neuropsychiatrické nežádoucí příhody u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze v porovnání s pacienty bez psychiatrických poruch v anamnéze (viz bod 5.1).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou přípravkem CHAMPIX hlášení výskytu záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez anamnézy. Přípravek CHAMPIX je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, které doprovází riziko sníženého prahu rozvoje epileptických záchvatů, užívat opatrně.

Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení přípravku CHAMPIX spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí anebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

Kardiovaskulární příhody

Pacienti užívající přípravek CHAMPIX musí být poučeni, aby informovali svého lékaře o nově zaznamenaných nebo zhoršených kardiovaskulárních symptomech a aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc při výskytu příznaků infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (viz bod 5.1).

Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem CHAMPIX hlášeny případy reakcí z přecitlivělosti včetně angioedému. Klinické příznaky zahrnovaly otok obličeje, úst (jazyka, rtů a dásní), krku (hrdla a hrtanu) a končetin. Vzácně byly hlášeny případy život ohrožujícího angioedému vyžadujícího akutní lékařské ošetření z důvodu dýchacích obtíží. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, musí vareniklin vysadit a neprodleně kontaktovat lékaře.

Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván přípravek CHAMPIX, také vzácně hlášeny případy těžkých kožních reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Vzhledem k tomu, že tyto kožní reakce mohou být život ohrožující, pacient musí přípravek vysadit při prvních známkách vyrážky nebo jiné kožní reakce a neprodleně kontaktovat lékaře.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na vlastnosti vareniklinu a dosavadní klinické zkušenosti, nemá přípravek CHAMPIX žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování přípravku CHAMPIX nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže se nedoporučuje.

In vitro studie nenaznačují, že by vareniklin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Navíc vzhledem k tomu, že metabolismus vareniklinu představuje méně než 10% jeho clearance, léčivé látky ovlivňující systém cytochromu P450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku vareniklinu (viz bod 5.2) a proto úprava dávky přípravku CHAMPIX není nutná.

Studie *in vitro* ukázaly, že vareniklin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí (např. metformin – viz níže) pravděpodobně nejsou vareniklinem ovlivněny.

Metformin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniklinu.

Cimetidin

Současné podávání cimetidinu a vareniklinu zvyšovalo systémovou expozici vareniklinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniklinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžně léčit cimetidinem a vareniklinem vyvarovat.

Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Warfarin

Vareniklin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniklinem ovlivněn. Zanechání kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu (viz bod 4.4).

Alkohol

Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniklinem jsou omezené. Některá hlášení po uvedení na trh uvádí u pacientů léčených vareniklinem zvýšené intoxikační účinky alkoholu. Kauzální vztah mezi těmito událostmi a vareniklinem nebyl stanoven.

Použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření

Bupropion

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)

Při souběžném podávání vareniklinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů, došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměr o 2,6 mmHg) měřeného v poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspepsie a únavy vyšší u kombinace než u samotné NRT.

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu vareniklinu (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání vareniklinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.1).

Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do lidského mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do lidského mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem CHAMPIX, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby přípravkem CHAMPIX pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

Neklinické údaje, získané ze standardních studií samčí a samičí fertility u potkanů, neodhalily žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CHAMPIX může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci a přechodnou ztrátu vědomí, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, obsluhovat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Odvykání kouření, s léčbou nebo bez ní, je spojeno s různými příznaky. U pacientů pokoušejících se přestat kouřit, byly hlášeny například: dysforická či depresivní nálada; nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv; úzkost; potíže s koncentrací; neklid; pokles srdeční frekvence; zvýšená chuť k jídlu nebo nárůst tělesné hmotnosti. Design ani analýzy studií s přípravkem CHAMPIX se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a s těmi, které mohou být způsobeny odnětím nikotinu. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou založeny na hodnocení údajů ze studií fáze II a III prováděných před uvedením přípravku na trh a na jejich

aktualizaci na základě souhrnných údajů z 18 placebem kontrolovaných studií provedených před a po uvedení přípravku na trh, zahrnujících přibližně 5000 pacientů léčených vareniklinem.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a výjimečně vedla k ukončení léčby.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, které byly častější než u placeba, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Bronchitida, sinusitida
Méně časté	Mykotická infekce, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Snížený počet trombocytů
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie
Vzácné	Diabetes mellitus, polydipsie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida
Vzácné	Psychózy, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, zpomalené myšlení
Není známo	Přechodná ztráta vědomí
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závratě, poruchy chuti
Méně časté	Epileptický záchvat, třes, letargie, hypestezie
Vzácné	Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, porucha řeči, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu
Poruchy oka	
Méně časté	Konjunktivitida, bolest očí
Vzácné	Skotom, zbarvení sklér, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Méně časté	Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zrychlení srdečního tepu
Vzácné	Fibrilace síní, deprese ST segmentu na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG
Cévní poruchy	
Méně časté	Zvýšení krevního tlaku, nával horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dušnost, kašel
Méně časté	Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, dráždění krku, překrvení dutin, syndrom kašle horních cest dýchacích, sekrece z nosu
Vzácné	Laryngeální bolest, chrápání

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hematochezie, gastritida, změna pravidelnosti stolice, říhání, aftózní stomatitida, bolest dásní
Vzácné	Hematemeze, neobvyklá stolice, povleklý jazyk
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Erytém, akné, hyperhidróza, noční pocení
Vzácné	Závažné kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Méně časté	Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku
Vzácné	Ztuhlost kloubů, kostochondritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Polakisurie, nocturie
Vzácné	Glykosurie, polyurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Menoragie
Vzácné	Poševní výtok, sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Bolest hrudníku, únava
Méně časté	Tíseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost
	Zimnice, cysta
Vzácné	
Vyšetření	
Časté	Odchylky funkčních jaterních testů
Vzácné	Abnormální analýza spermatu, C-reaktivní protein zvýšený, snížená hladina kalcia v krvi
* Četnosti jsou odhadnuty z poregistrační observační kohortové studie.	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních před uvedením na trh nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpůrná opatření.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin byl vareniklin vyloučen dialýzou (viz bod 5.2), ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému; léčiva k terapii závislosti; léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: N07BA03

Mechanismus účinku

Vareniklin se váže s vysokou afinitou a selektivitou k $\alpha 4\beta 2$ neuronálním nikotinovým acetylcholinovým receptorům, kde působí jako částečný agonista – sloučenina, která působí jednak jako agonista, ale s nižší účinností než nikotin, a v přítomnosti nikotinu pak jako antagonist.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniklin váže na $\alpha 4\beta 2$ neuronální nikotinové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu zprostředkovanou receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná $\alpha 4\beta 2$ nAChR vazebná místa, ke kterým má vareniklin vyšší afinitu. Proto může vareniklin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat $\alpha 4\beta 2$ receptory a mezolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívané při kouření. Vareniklin je vysoce selektivní a váže se silněji na $\alpha 4\beta 2$ subtyp receptorů ($K_i=0,15$ nM) než na jiné běžné nikotinové receptory ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i= 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3400$ nM) nebo na nenikotinové receptory a transportéry ($K_i > 1\mu\text{M}$, kromě 5-HT₃ receptorů: $K_i=350$ nM).

Farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniklinu na $\alpha 4\beta 2$ nikotinovém receptoru, kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od symptomů z vysazení (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na $\alpha 4\beta 2$ receptory (antagonistická aktivita).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravky pro odvykání kouření budou s větší pravděpodobností účinné u pacientů, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kteří mají k dispozici další poradenství a podporu.

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret (≥ 10 cigaret denně). Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo přípravek CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

Srovnávací klinické studie

Dvě identické dvojité zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (4W-CQR: 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr přípravku CHAMPIX prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a placebem.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra nepřetržité abstinence (CA – Continuous Abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9.-52. týdne a naměřený exhalovaný CO nepřesahoval 10 ppm.

Míra 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míra CA (9.-52. týden) z první i druhé studie jsou znázorněny v tabulce:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden
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 %
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Touha po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření hlášené pacienty

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících přípravky CHAMPIX ve srovnání s placebem. Přípravky CHAMPIX ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, díky kterým kouření nezanechali ti pacienti, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

Studie udržení abstinence

Třetí studie vyhodnocovala prospěšnost dalších 12 týdnů léčby přípravkem CHAMPIX na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n=1927) dostávali nezáslepeně přípravky CHAMPIX 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do 12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď přípravky CHAMPIX (1 mg 2x denně), nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem studie byla míra nepřetržitého nekouření od 13.-24. týdne ve dvojitě zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v týdnech 13.-52.

Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem: lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti užívání přípravku CHAMPIX u černošské populace nebyla klinická účinnost u této populace stanovena.

Flexibilní stanovení data zanechání kouření v 1.-5. týdnu

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden) byla u vareniklinu 53,9 % a u placeba 19,4% (rozdíl=34,5 %, 95 % IS: 27%-42 %) a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byla 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placeba (rozdíl=22,5 %, 95 % IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a potom si stanovit datum, kdy odvykání zahájí v průběhu 5 týdnů.

Studie u subjektů znovu léčených přípravkem CHAMPIX

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 494 pacientů, kteří se již pokoušeli přestat kouřit s přípravkem CHAMPIX, a buď byl jejich pokus neúspěšný, nebo po léčbě znovu začali kouřit. Subjekty, které během předcházející léčby zaznamenaly nějaký nežádoucí účinek, byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1 : 1 do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (N=249) nebo užívající placebo (N=245) na 12 týdnů léčby a poté absolvovaly až 40týdenní sledování po ukončení léčby. Pacienti zahrnutí do této studie již v minulosti užívali přípravek CHAMPIX, když se pokoušeli přestat kouřit, (celková doba léčby alespoň dva týdny) nejméně tři měsíce před vstupem do studie a kouřili nejméně čtyři týdny.

Pacienti léčení přípravkem CHAMPIX dosahovali superiorní výskyt abstinence potvrzené vyšetřením CO, od 9. do 12. týdne a od 9. týdne do 52. týdne oproti pacientům léčeným placebem. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

Postupné odvykání kouření

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v 52týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1 510 subjektů, které nebyly schopny nebo ochotny přestat kouřit během čtyř týdnů, avšak byly ochotny postupně omezit své kouření během 12týdenního období před ukončením kouření. Subjekty byly randomizovány buď do skupiny užívající přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=760), nebo placebo (n=750) po dobu 24 týdnů a po léčbě byly sledovány až do 52. týdne. Subjekty dostaly pokyny, aby snížily počet vykouřených cigaret alespoň o 50 % do konce prvních čtyř týdnů léčby, po čemž následovalo další 50% snížení od čtvrtého do osmého týdne léčby s cílem dosáhnout úplné abstinence do 12 týdnů. Po počáteční 12týdenní fázi omezování kouření pokračovaly subjekty v léčbě po dalších 12 týdnů. Subjekty léčené přípravkem CHAMPIX měly významně vyšší míru nepřetržité abstinence v porovnání s placebem; nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Bezpečnostní profil přípravku CHAMPIX v této studii byl ve shodě se studii před uvedením přípravku na trh.

Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40 týdnů sledování po ukončení léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3 % a u placeba 14,3 % a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placeba.

Úmrtí a závažné kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány komisí. Následující příhody se objevily s četností $\geq 1\%$ v obou léčebných skupinách během léčby (nebo v průběhu 30 dnů po

ukončení léčby): nefatální infarkt myokardu (1,1 % u přípravku CHAMPIX vs. 0,3 % u placebo) a hospitalizace kvůli angině pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Během období bez léčby až do 52. týdne příhody zahrnovaly potřebu koronární revaskularizace (2% vs. 0,6%), hospitalizaci kvůli angině pectoris (1,7 % vs. 1,1%) a nově diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) nebo příjem k výkonu ICHDK (1,4 % vs. 0,6 %). Někteří z pacientů, kteří vyžadovali koronární revaskularizaci, podstoupili výkon jako součást léčby nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace kvůli angině pectoris. Kardiovaskulární smrt se během 52týdenní studie vyskytla u 0,3 % pacientů léčených přípravkem CHAMPIX a 0,6 % pacientů užívajících placebo.

K systematickému vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti přípravku CHAMPIX byla provedena meta-analýza 15 klinických studií v délce trvání léčby ≥ 12 týdnů, která zahrnovala 7002 pacienty (4190 užívajících přípravek CHAMPIX a 2812 užívajících placebo). Studie s pacienty se stabilním kardiovaskulárním onemocněním popsaná výše byla rovněž v meta-analýze zahrnuta.

Klíčová analýza kardiovaskulární bezpečnosti zahrnovala výskyt a časové rozvržení souhrnného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Tyto příhody zahrnuté v cílovém parametru byly uznané nezávislou komisí. Souhrnem: ve studiích zahrnutých do meta-analýzy se během léčby vyskytl malý počet závažných kardiovaskulárních příhod – MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Dále se vyskytl malý počet MACE do 30 dnů od ukončení léčby (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozice přípravku CHAMPIX měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95 % interval spolehlivosti 0,76 – 10,55, $p=0,12$) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82, $p=0,15$) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků. Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Podle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající přípravek CHAMPIX podobné četnosti úmrtí ze všech příčin (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Studie k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní

Kardiovaskulární bezpečnost přípravku CHAMPIX byla hodnocena ve studii se subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní (mateřská studie; viz bod 5.1 – *Neuropsychiatrická bezpečnost*) a v jejím neléčebném prodloužení, tj. studii k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, do které bylo zařazeno 4595 ze 6293 subjektů, které dokončily mateřskou studii (N=8058), a v rámci které byly tyto subjekty sledovány až do 52. týdne. Mezi všemi subjekty léčenými v mateřské studii mělo 1749 (21,7 %) střední kardiovaskulární riziko a 644 (8,0 %) mělo vysoké kardiovaskulární riziko definované podle Framinghamova skóre.

Primárním cílovým kardiovaskulárním parametrem byla doba do závažné kardiovaskulární příhody (MACE) definované jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda během léčby. Úmrtí a kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány nezávislou komisí.

V následující tabulce je uvedena incidence MACE a poměry rizik v porovnání s placebem pro všechny léčebné skupiny během léčby a kumulativní výsledky pro léčbu plus 30 dní poté a pro celou dobu studie (až do konce).

	CHAMPIX N=2016	Bupropion N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
<i>Během léčby</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Během léčby plus 30 dní</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<i>Až do konce studie</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Užívání přípravku CHAMPIX, bupropionu a NRT nebylo asociováno se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod u kuřáků léčených po dobu až 12 týdnů a sledovaných po dobu až 1 roku v porovnání s placebem. Vzhledem k relativně nízkému celkovému počtu příhod však nelze souvislost zcela vyloučit.

Subjekty s mírnou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Účinnost a bezpečnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně) při odvykání kouření u subjektů s mírnou až středně těžkou CHOPN byla prokázána v randomizované dvojité slepé studii kontrolované placebem. Ve studii trvající 52 týdnů byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) v 9.-12. týdnu, potvrzená vyšetřením CO, a hlavním sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu. Bezpečnostní profil vareniklinu byl srovnatelný s profilem pozorovaným v jiných studiích s běžnou populací, včetně pulmonární bezpečnosti. Výsledky 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	4týdenní CQR	CA (9.-52. týden)
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (poměr pravděpodobností) (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze

Účinnost vareniklinu byla potvrzena v randomizované, placebem kontrolované studii s 525 pacienty, s anamnézou deprese v posledních 2 letech nebo stabilně užívajících antidepressiva. Míra ukončení kouření u této populace byla obdobná jako u běžné populace. Míra nepřetržité abstinence v 9.-12. týdnu byla 35,9 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 15,6 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a v 9.-52. týdnu byla 20,3 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 10,4 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (27,0 % vs. 10,4 % při užívání placebo), bolest hlavy (16,8 % vs. 11,2 %), abnormální sny (11,3 % vs. 8,2 %), nespavost (10,9 % vs. 4,8 %) a podrážděnost (10,9 % vs. 8,2 %). Psychiatrické stupnice neukázaly během studie žádné rozdíly mezi skupinami léčenými vareniklinem a placebem, ani žádné celkové zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických symptomů, v žádné skupině léčby.

Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou

Bezpečnost a snášenlivost vareniklinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené studii u 128 kuřáků se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří dále užívali antipsychotika. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající vareniklin (1 mg 2x denně) nebo placebo po dobu 12 týdnů s následnou 12týdenní fází bez léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (23,8 % vs. 14 % při užívání placebo), bolest hlavy (10,7 % vs. 18,6 % při užívání placebo), a zvracení (10,7 % vs. 9,3 % při užívání placebo). Mezi neuropsychiatrickými nežádoucími účinky byla nespavost jediným účinkem hlášeným v obou skupinách u ≥ 5 % subjektů s četností vyšší ve skupině léčené vareniklinem než u skupiny užívající placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Souhrnně nedošlo v obou léčebných skupinách ke zhoršení schizofrenie, podle psychiatrických měřítek, a nedošlo k celkové změně extrapyramidových příznaků. Ve skupině léčené vareniklinem, ve srovnání s placebem, byly u většího počtu subjektů před zařazením do studie (v anamnéze) a po ukončení aktivní léčebné periody hlášeny sebevražedné myšlenky nebo chování (v 33. až 85. dni po podání poslední léčebné dávky). Během aktivní léčebné periody byla incidence nežádoucích účinků souvisejících se sebevraždou obdobná u skupin léčených vareniklinem i placebem (11 % vs. 9,3 %). Podíl subjektů s nežádoucími účinky souvisejícími se sebevraždou byl během aktivní léčebné periody, v porovnání s fází po léčbě ve skupině léčené vareniklinem, nezměněn, ve skupině užívající placebo byl ve fázi po léčbě nižší. Přestože žádné sebevraždy nebyly dokonány, ve skupině léčené vareniklinem byl zaznamenán pokus o sebevraždu u subjektu, který již dříve několik podobných pokusů o sebevraždu prodělal. Tyto pouze omezené údaje z jediné studie s odvykáním kouření nejsou dostatečné pro definitivní rozhodnutí o bezpečnosti u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou.

Neuropsychiatrická studie bezpečnosti u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní

Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem a aktivní léčbou, která zahrnovala subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N = 4074) a subjekty bez psychiatrické poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N = 3984). Subjekty ve věku 18-75 let, které kouří 10 nebo více cigaret denně, byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě vareniklinem 1 mg dvakrát denně, bupropionem SR 150 mg dvakrát denně, nikotinovou substituční terapií (NRT) 21 mg/den ve formě náplasti se snižující se dávkou nebo placebem po léčebné období 12 týdnů; subjekty byly poté sledovány dalších 12 týdnů po léčbě. Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl soubor následujících nežádoucích neuropsychiatrických příhod (NPS): závažné příhody úzkosti, deprese, abnormálního pocitu či hostility a/nebo středně závažné či závažné příhody agitovanosti, agrese, bludů, halucinací, vražedných myšlenek, mánie, paniky, paranoie, psychózy, sebevražedných myšlenek, sebevražedného chování nebo dokonané sebevraždy.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u **nepsychiatrické kohorty**.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrických nežádoucích příhod (AE NPS) závažné intenzity:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	990	989	1006	999
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežádoucí příhoda, NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Četnosti výskytu příhod souhrnného cílového parametru byly nízké ve všech léčebných skupinách a byly podobné nebo nižší u každé z aktivních léčebných metod v porovnání s placebem. Použití vareniklinu, bupropionu a NRT v nepsychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS souhrnného primárního cílového parametru v porovnání s placebem (95% CI byly nižší než nebo se rovnaly 0).

Procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) byl podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Během léčby				
Hodnocený počet	988	983	996	995
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sebevražedné chování	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Během následného sledování				
Hodnocený počet	807	816	800	805
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sebevražední chování	0	1 (0,1)	0	0
Sebevražedné myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v nepsychiatrické kohortě.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a RD (95% CI) v porovnání s placebem u **psychiatrické kohorty**. Rovněž jsou uvedeny jednotlivé součásti cílového parametru.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	1026	1017	1016	1015
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) vs. placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Součástí souhrnného primárního cílového parametru AE NPS, n (%):				
Úzkost ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Deprese ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Pocit abnormality ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilita ^a	0	0	0	0
Agitovanost ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agrese ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Bludy ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinace ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Vražedné myšlenky ^b	0	0	0	0
Mánie ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panika ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychóza ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sebevražedné chování ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Dokonaná sebevražda ^b	0	0	0	0
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = nežádoucí příhoda; ^astupeň = závažná intenzita AE; ^bstupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

U pacientů v psychiatrické kohortě v každé léčebné skupině bylo hlášeno více příhod v porovnání s nepsychiatrickou kohortou a incidence příhod v souhrnném cílovém parametru v porovnání s placebem byla vyšší pro každou aktivní léčbu. Avšak použití vareniklinu, bupropionu a NRT v psychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (95% CI zahrnovala 0).

V psychiatrické kohortě byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného chování Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin N = 1026 n (%)	Bupropion N = 1017 n (%)	NRT N = 1016 n (%)	Placebo N = 1015 n (%)
Během léčby				
Hodnocený počet	1017	1012	1006	1006
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sebevražedné myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Během následného sledování				
Hodnocený počet	833	836	824	791
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sebevražedné chování	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V psychiatrické kohortě nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů léčených vareniklinem v této studii byly podobné jako příhody, které byly pozorovány ve studiích před uvedením přípravku na trh.

V obou kohortách subjekty léčené vareniklinem prokázaly statistickou superioritu abstinence potvrzené vyšetřením CO během týdnů 9 až 12 a 9 až 24 v porovnání se subjekty léčenými bupropionem, nikotinovou náplastí a placebem (viz následující tabulka).

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
CA 9–12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), p < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), p < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), p < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), p < 0,0001
CA 9–24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008

CA = míra nepřetržité abstinence; CI = interval spolehlivosti; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

Analýza údajů z klinických studií neprokázala zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických příhod ve spojitosti s vareniklinem ve srovnání s placebem. Kromě toho nezávislé observační studie nnesvědčí o zvýšeném riziku závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na nikotinové substituční terapii (NRT) nebo bupropionu.

Přerušeni léčby

Četnost přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4 % u vareniklinu oproti 9,7 % u placeba. Četnosti přerušeni léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byly v této skupině následující: nauzea (2,7 % oproti 0,6 % u placeba), bolest hlavy (0,6 % oproti 1,0 % u placeba), nespavost (1,3 % oproti 1,2 % u placeba) a neobvyklé sny (0,2 % oproti 0,2 % u placeba).

Analýza klinických studií:

Byla provedena metaanalýza 5 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií zahrnujících celkem 1 907 pacientů (1 130 vareniklin, 777 placebo), jejímž cílem bylo vyhodnotit sebevražedné myšlenky a chování dle škály C-SSRS (Kolumbijská škála k hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí). Tato metaanalýza zahrnovala jednu studii (N = 127) u pacientů s anamnézou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a jinou studii (N = 525) u pacientů s anamnézou deprese. Výsledky neprokázaly žádný nárůst incidence sebevražedných myšlenek a/nebo chování u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, jak dokládá tabulka níže. Z 55 pacientů, kteří uváděli sebevražedné myšlenky nebo chování, patřilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) do dvou studií zařazujících pacienty s anamnézou schizofrenie / schizoafektivní poruchy nebo deprese. V dalších třech studiích uváděl tyto příhody pouze malý počet pacientů (4 vareniklin, 3 placebo).

Počet pacientů a poměr rizik sebevražedných myšlenek a/nebo chování dle C-SSRS z metaanalýzy 5 klinických studií srovnávajících vareniklin s placebem

	Vareniklin (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Počet patientských let expozice	325	217
Poměr rizik # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Z této skupiny uváděl jeden pacient v každém léčebném rameni sebevražedné chování

** Pacienti s příhodami až 30 dnů po léčbě; % nejsou vážena dle studie

RR incidencí na 100 patientských let

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsaných výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich trpěli psychiatrickými onemocněními. Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95 % CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji (≥ 1 %) hlášené kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem ≥ 1 % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:

	Vareniklin (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a příznaky	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivní poruchy a změny nálady	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a změny nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

Observační studie

Čtyři observační studie, každá zahrnovala 10 000 až 30 000 pacientů užívajících vareniklin v adjustovaných analýzách, srovnávaly riziko rozvoje závažných neuropsychiatrických příhod, včetně neuropsychiatrických hospitalizací a fatálního a nefatálního sebepoškození, u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT nebo bupropionu. Všechny studie byly retrospektivního kohortového charakteru a zahrnovaly pacienty s psychiatrickou anamnézou nebo bez ní. Všechny studie používaly statistické metody kontrolující zavádějící faktory, včetně preferenční preskripce vareniklinu u zdravějších pacientů. Nelze však vyloučit reziduální zavádějící faktory.

Dvě ze studií nenalezly žádný rozdíl v riziku neuropsychiatrických hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a nikotinové náplasti (poměr rizik [HR] 1,14; 95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,56–2,34 v první studii a 0,76; 95 % CI: 0,40–1,46 v druhé studii). Síla detekce rozdílů v těchto dvou studiích byla omezená. Třetí studie neuváděla žádný rozdíl v riziku rozvoje psychiatrických nežádoucích příhod diagnostikovaných během návštěv na akutním centrálním příjmovém oddělení nebo hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a uživateli bupropionu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55–1,30). Na základě hlášení po uvedení na trh může být bupropion spojen s neuropsychiatrickými nežádoucími příhodami.

Čtvrtá studie neprokázala vyšší riziko fatálního a nefatálního sebepoškození (HR 0,88; 95 % CI: 0,52–1,49) u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT. Výskyt detekovaných sebevražd byl během tří měsíců od zahájení jakékoli medikamentózní léčby vzácný (dva případy u 31 260 uživatelů vareniklinu a šest případů u 81 545 uživatelů NRT).

Kohortová studie v těhotenství

Populační kohortová studie srovnávala děti vystavené přípravku CHAMPIX *in utero* (N = 335) s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, (N = 78 412) a dětmi narozenými matkám nekuřačkám (N = 806 438). V této studii byl mezi dětmi vystavenými přípravku CHAMPIX *in utero* v porovnání s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, nižší výskyt vrozených malformací (3,6 % vs. 4,3 %), porodu mrtvého plodu (0,3 % vs. 0,5 %), předčasného porodu (7,5 % vs. 7,9 %), hypotrofie (12,5 % vs. 17,1 %) a předčasného odtoku plodové vody (3,6 % vs. 5,4 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace vareniklinu je dosaženo obvykle během 3-4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniklinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.

Distribuce

Vareniklin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (% CV=50). Vazba vareniklinu na plazmatické bílkoviny je nízká (≤ 20 %) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniklin prochází placentou a je vylučován do mléka.

Biotransformace

Pouze malá část vareniklinu je metabolizována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. Méně významné metabolity v moči zahrnují N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniklin. V oběhu je 91 % vareniklinu v nezměněné podobě. Méně významné metabolity v oběhu zahrnují vareniklin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniklin.

In vitro studie prokázaly, že vareniklin neinhibuje enzymy cytochromu P450 ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Mezi testované enzymy P450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Taktéž indukční vliv vareniklinu na aktivitu enzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P450 nebyl v *in vitro* studiích na lidských hepatocytech prokázán. Proto vareniklin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Eliminační poločas vareniklinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniklinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2 (viz bod 4.5).

Linearita/nelinearita

Vareniklin vykazuje po jedné (0,1-3 mg) nebo opakovaných (1-3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniklinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či souběžné užívání léčivých přípravků, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách.

Porucha funkce jater

Vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu by neměla být farmakokinetika vareniklinu u pacientů s poškozením jater ovlivněna (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu >50 ml/min., a ≤ 80 ml/min.). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min., a ≤ 50 ml/min.) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min.). U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min.) stoupla expozice vareniklinu 2,1krát. U osob v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage-renal disease, ESRD) byl vareniklin účinně odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Farmakokinetika vareniklinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65-75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých subjektů (viz bod 4.2). Informace o dávkování u starších pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností >55 kg měřená pomocí AUC₍₀₋₂₄₎, byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností ≤ 55 kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Účinnost a bezpečnost u pediatrické populace mladší 18 let nebyla prokázána a nelze tedy stanovit doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U samců potkanů, kterým byl podáván vareniklin po dobu 2 let se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniklinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky (viz bod 4.6). Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniklin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniklinu je malá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet

Mikrokryсталická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky: 2 roky

Blistry: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

HDPE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro udržovací léčbu

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 112 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 140 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 28 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 56 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 112 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií v balení obsahujícím 140 x 1 mg potahovaných tablet v krabičce.

Lahvička z polyetylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná hliníkovou fólií / polyetylenem obsahující 56 x 1 mg potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2006
Datum posledního prodloužení: 29. června 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. srpna 2018

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CHAMPIX 0,5 mg potahované tablety
CHAMPIX 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 0,5 mg (ve formě vareniclini tartras).
Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniclini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

0,5 mg potahované tablety o velikosti 4 mm × 8 mm: Bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 0.5“ na druhé straně.

1 mg potahované tablety o velikosti 5 mm × 10 mm: Bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „CHX 1.0“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CHAMPIX je indikován pro odvykací léčbu kouření u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg vareniklinu 2x denně v návaznosti na jednotýdenní titraci uvedenou níže:

1.-3. den:	0,5 mg 1x denně
4.-7. den:	0,5 mg 2x denně
8. den – konec léčby	1 mg 2x denně

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Dávkování přípravku CHAMPIX má obvykle začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1). Pacienti mají být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů.

U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit následnou 12týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně k udržení abstinence (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit náhle, by se mělo zvážit postupné odvykání kouření s pomocí přípravku CHAMPIX. Pacienti by měli během prvních 12 týdnů léčby kouření omezovat a do konce daného léčebného období s ním přestat úplně. Poté by měli pacienti pokračovat v užívání přípravku CHAMPIX po dalších 12 týdnů, celkem tak léčba trvá 24 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem CHAMPIX nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou odvykací léčbu přípravkem CHAMPIX zkusit znovu (viz bod 5.1).

Pacientům, kteří netolerují nežádoucí účinky přípravku CHAMPIX, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

V léčbě odvykání kouření je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem návratu ke kouření je vhodné zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížení funkce ledvin, musí lékař u staršího pacienta posoudit stav ledvin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou (stanovená clearance kreatininu > 50 ml/min. a ≤ 80 ml/min.) až středně závažnou (stanovená clearance kreatininu ≥ 30 ml/min. a ≤ 50 ml/min.) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu < 30 ml/min.) je doporučená dávka přípravku CHAMPIX 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin není léčba přípravkem CHAMPIX doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u této populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek CHAMPIX je určen k perorálnímu podání a tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek CHAMPIX se užívá s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky zanechání kouření

Fyziologické změny vyvolané zanecháním kouření, při léčbě přípravkem CHAMPIX nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může zanechání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů podstupujících odvykací léčbu kouření pomocí přípravku CHAMPIX hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálady, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy

Byla provedena rozsáhlá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a aktivní léčbou k porovnání rizika závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní, kteří byli léčeni kvůli zanechání kouření vareniklinem, bupropionem, nikotinovou substituční terapií (NRT) ve formě náplasti nebo placebem. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl soubor neuropsychiatrických nežádoucích příhod, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Použití vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní nebylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných neuropsychiatrických nežádoucích příhod v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (viz bod 5.1 **Farmakodynamické vlastnosti – Studie u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze či bez ní**).

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu.

Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažných neuropsychiatrických symptomů u pacientů, kteří se pokouší přestat kouřit s léčbou nebo bez ní. Pokud se v průběhu léčby vareniklinem objeví závažné neuropsychiatrické symptomy, pacienti musí okamžitě přestat vareniklin užívat a musí neprodleně kontaktovat zdravotnického pracovníka s žádostí o přehodnocení léčby.

Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

Studie s odvykáním kouření zaměřené na přípravek CHAMPIX poskytly data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení s odvykáním kouření byly častěji bez ohledu na léčbu hlášeny neuropsychiatrické nežádoucí příhody u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze v porovnání s pacienty bez psychiatrických poruch v anamnéze (viz bod 5.1).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou přípravkem CHAMPIX hlášení výskytu záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez anamnézy. Přípravek CHAMPIX je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, které doprovází riziko sníženého prahu rozvoje epileptických záchvatů, užívat opatrně.

Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení přípravku CHAMPIX spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí anebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

Kardiovaskulární příhody

Pacienti užívatí přípravku CHAMPIX musí být poučeni, aby informovali svého lékaře o nově zaznamenaných nebo zhoršených kardiovaskulárních symptomech a aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc při výskytu příznaků infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (viz bod 5.1).

Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem CHAMPIX hlášeny případy reakcí

z přecitlivělosti včetně angioedému. Klinické příznaky zahrnovaly otok obličeje, úst (jazyka, rtů a dásní), krku (hrdla a hrtanu) a končetin. Vzácně byly hlášeny případy život ohrožujícího angioedému vyžadujícího akutní lékařské ošetření z důvodu dýchacích obtíží. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, musí vareniklin vysadit a neprodleně kontaktovat lékaře.

Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván přípravek CHAMPIX, také vzácně hlášeny případy těžkých kožních reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Vzhledem k tomu, že tyto kožní reakce mohou být život ohrožující, pacient musí přípravek vysadit při prvních známkách vyrážky nebo jiné kožní reakce a neprodleně kontaktovat lékaře.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na vlastnosti vareniklinu a dosavadní klinické zkušenosti, nemá přípravek CHAMPIX žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování přípravku CHAMPIX nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže se nedoporučuje.

In vitro studie nenaznačují, že by vareniklin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Navíc vzhledem k tomu, že metabolismus vareniklinu představuje méně než 10 % jeho clearance, léčivé látky ovlivňující systém cytochromu P450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku vareniklinu (viz bod 5.2), a proto úprava dávky přípravku CHAMPIX není nutná.

Studie *in vitro* ukázaly, že vareniklin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí (např. metformin – viz níže) pravděpodobně nejsou vareniklinem ovlivněny.

Metformin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniklinu.

Cimetidin

Současné podávání cimetidinu a vareniklinu zvyšovalo systémovou expozici vareniklinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniklinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžně léčit cimetidinem a vareniklinem vyvarovat.

Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Warfarin

Vareniklin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniklinem ovlivněn. Zanechání kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu (viz bod 4.4).

Alkohol

Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniklinem jsou omezené. Některá hlášení po uvedení na trh uvádí u pacientů léčených vareniklinem zvýšené intoxikační účinky alkoholu. Kauzální vztah mezi těmito událostmi a vareniklinem nebyl stanoven.

Použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření

Bupropion

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)

Při souběžném podávání vareniklinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů, došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměr o 2,6 mmHg) měřeného v poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspnoe a únavy vyšší u kombinace než u samotné NRT.

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu vareniklinu (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání vareniklinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.1).

Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do lidského mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do lidského mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem CHAMPIX, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby přípravkem CHAMPIX pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

Neklinické údaje, získané ze standardních studií samčí a samičí fertility u potkanů, neodhalily žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CHAMPIX může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci a přechodnou ztrátu vědomí, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, obsluhovat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Odvykání kouření, s léčbou nebo bez ní, je spojeno s různými příznaky. U pacientů pokoušejících se přestat kouřit, byly hlášeny například: dysforická či depresivní nálada; nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv; úzkost; potíže s koncentrací; neklid; pokles srdeční frekvence; zvýšená chuť k jídlu nebo nárůst tělesné hmotnosti. Design ani analýzy studií s přípravkem CHAMPIX se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a s těmi, které mohou být způsobeny odnětím nikotinu. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou založeny na hodnocení údajů ze studií fází II a III prováděných před uvedením přípravku na trh a na jejich aktualizaci na základě souhrnných údajů z 18 placebem kontrolovaných studií provedených před a po uvedení přípravku na trh, zahrnujících přibližně 5000 pacientů léčených vareniklinem.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a výjimečně vedla k ukončení léčby.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, které byly častější než u placeba, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Bronchitida, sinusitida
Méně časté	Mykotická infekce, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Snížený počet trombocytů
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie
Vzácné	Diabetes mellitus, polydipsie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida
Vzácné	Psychózy, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, zpomalené myšlení
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závratě, poruchy chuti
Méně časté	Epileptický záchvat, třes, letargie, hypestezie
Vzácné	Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, porucha řeči, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu
Není známo	Přechodná ztráta vědomí
Poruchy oka	
Méně časté	Konjunktivitida, bolest očí
Vzácné	Skotom, zbarvení sklér, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Srdeční poruchy	
Méně časté	Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zrychlení srdečního tepu
Vzácné	Fibrilace síní, deprese ST segmentu na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG
Cévní poruchy	
Méně časté	Zvýšení krevního tlaku, nával horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dušnost, kašel
Méně časté	Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, dráždění krku, překrvení dutin, syndrom kašle horních cest dýchacích, sekrece z nosu
Vzácné	Laryngeální bolest, chrápání
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hematochezie, gastritida, změna pravidelnosti stolice, říhání, aftózní stomatitida, bolest dásní
Vzácné	Hematemeze, neobvyklá stolice, povleklý jazyk
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Erytém, akné, hyperhidróza, noční pocení
Vzácné	Závažné kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Méně časté	Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku
Vzácné	Ztuhlost kloubů, kostochondritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Polakisurie, nocturie
Vzácné	Glykosurie, polyurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Menoragie
Vzácné	Poševní výtok, sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Bolest hrudníku, únava
Méně časté	Tíseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost
Vzácné	Zimnice, cysta
Vyšetření	
Časté	Odchylky funkčních jaterních testů
Vzácné	Abnormální analýza spermatu, C-reaktivní protein zvýšený, snížená hladina kalcia v krvi
*Četnosti jsou odhadnuty z peregistrační observační kohortové studie.	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních před uvedením na trh nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpůrná opatření.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin byl vareniklin vyloučen dialýzou (viz bod 5.2), ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému; léčiva k terapii závislosti; léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: N07BA03

Mechanismus účinku

Vareniklin se váže s vysokou afinitou a selektivitou k $\alpha 4\beta 2$ neuronálním nikotinovým acetylcholinovým receptorům, kde působí jako částečný agonista – sloučenina, která působí jednak jako agonista, ale s nižší účinností než nikotin, a v přítomnosti nikotinu pak jako antagonist.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniklin váže na $\alpha 4\beta 2$ neuronální nikotinové acetylcholinové receptory a stimuluje aktivitu zprostředkovanou receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná $\alpha 4\beta 2$ nAChR vazebná místa, ke kterým má vareniklin vyšší afinitu. Proto může vareniklin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat $\alpha 4\beta 2$ receptory a mezolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívané při kouření. Vareniklin je vysoce selektivní a váže se silněji na $\alpha 4\beta 2$ subtyp receptorů ($K_i=0,15$ nM) než na jiné běžné nikotinové receptory ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i= 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3400$ nM) nebo na nenikotinové receptory a transportéry ($K_i > 1\mu\text{M}$, kromě 5-HT₃ receptorů: $K_i=350$ nM).

Farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniklinu na $\alpha 4\beta 2$ nikotinovém receptoru, kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od symptomů z vysazení (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na $\alpha 4\beta 2$ receptory (antagonistická aktivita).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravky pro odvykání kouření budou s větší pravděpodobností účinné u pacientů, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kteří mají k dispozici další poradenství a podporu.

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret (≥ 10 cigaret denně); Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo přípravek CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

Srovnávací klinické studie

Dvě identické dvojitě zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (4W-CQR: 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr přípravku CHAMPIX prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a placebem.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra nepřetržité abstinence (CA – Continuous Abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9.-52. týdne a naměřený exhalovaný CO nepřesahoval 10 ppm.

Míra 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míra CA (9.-52. týden) z první i druhé studie jsou znázorněné v tabulce:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4týdenní CQR	CA 9.-52. týden
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 %
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Pravděpodobnost CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Touha po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření hlášené pacienty

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících přípravek CHAMPIX ve srovnání s placebem. Přípravek CHAMPIX, ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, díky kterým kouření nezanechali ti pacienti, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

Studie udržení abstinence

Třetí studie vyhodnocovala prospěšnost dalších 12 týdnů léčby přípravkem CHAMPIX na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n=1927) dostávali nezáslepeně přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do 12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď přípravek CHAMPIX (1 mg 2x denně) nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem studie byla míra nepřetržitého nekouření od 13.-24. týdne ve dvojité zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v týdnech 13.-52.

Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem: lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti užívání přípravku CHAMPIX u černošské populace nebyla klinická účinnost u této populace stanovena.

Flexibilní stanovení data zanechání kouření v 1.-5. týdnu

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden) byla u vareniklinu 53,9 % a u placeba 19,4 % (rozdíl=34,5 %, 95 % IS: 27%-42 %) a míra nepřetržitě abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byla 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placeba (rozdíl=22,5 %, 95 % IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a poté si stanovit datum, kdy odvykání zahájí, v průběhu 5 týdnů.

Studie u subjektů znovu léčených přípravkem CHAMPIX

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 494 pacientů, kteří se již pokoušeli přestat kouřit s přípravkem CHAMPIX, a buď byl jejich pokus neúspěšný, nebo po léčbě znovu začali kouřit. Subjekty, které během předcházející léčby zaznamenaly nějaký nežádoucí účinek, byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1 : 1 do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (N=249) nebo užívající placebo (N=245) na 12 týdnů léčby a poté absolvovaly až 40týdenní sledování po ukončení léčby. Pacienti zahrnutí do této studie již v minulosti užívali přípravek CHAMPIX, když se pokoušeli přestat kouřit, (celková doba léčby alespoň dva týdny) nejméně tři měsíce před vstupem do studie a kouřili nejméně čtyři týdny.

Pacienti léčení přípravkem CHAMPIX dosahovali superiorní výskyt abstinence potvrzené vyšetřením CO od 9. do 12. týdne a od 9. týdne do 52. týdne oproti pacientům léčeným placebem. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Postupné odvykání kouření

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v 52týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1 510 subjektů, které nebyly schopny nebo ochotny přestat kouřit během čtyř týdnů, avšak byly ochotny postupně omezit své kouření během 12týdenního období před ukončením kouření. Subjekty byly randomizovány buď do skupiny užívající přípravek CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=760), nebo placebo (n=750) po dobu 24 týdnů a po léčbě byly sledovány až do 52. týdne. Subjekty dostaly pokyny, aby snížily počet vykouřených cigaret alespoň o 50 % do konce prvních čtyř týdnů léčby, po čemž následovalo další 50% snížení od čtvrtého do osmého týdne léčby s cílem dosáhnout úplné abstinence do 12 týdnů. Po počáteční 12týdenní fázi omezování kouření pokračovaly subjekty v léčbě po dalších 12 týdnů. Subjekty léčené přípravkem CHAMPIX měly významně vyšší míru nepřetržité abstinence v porovnání s placebem; nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

Míra nepřetržité abstinence u subjektů léčených přípravkem CHAMPIX vs. placebo

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

*CA: míra nepřetržité abstinence

Bezpečnostní profil přípravku CHAMPIX v této studii byl ve shodě se studiemi před uvedením přípravku na trh.

Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním

Přípravek CHAMPIX byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem CHAMPIX 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40 týdenní sledování po ukončení léčby. 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3 % a u placeba 14,3 % a míra nepřetržitě abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placeba.

Úmrtí a závažné kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány komisí. Následující příhody se objevily s četností $\geq 1\%$ v obou léčebných skupinách během léčby (nebo v průběhu 30 dnů po ukončení léčby): nefatální infarkt myokardu (1,1 % u přípravku CHAMPIX vs. 0,3 % u placeba) a hospitalizace kvůli angině pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Během období bez léčby až do 52. týdne příhody zahrnovaly potřebu koronární revaskularizace (2 % vs. 0,6 %), hospitalizaci kvůli angině pectoris (1,7% vs. 1,1%) a nově diagnostikovanou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) nebo příjem k výkonu ICHDK (1,4 % vs. 0,6 %). Někteří z pacientů, kteří vyžadovali koronární revaskularizaci, podstoupili výkon jako součást léčby nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace kvůli angině pectoris. Kardiovaskulární smrt se během 52týdenní studie vyskytla u 0,3 % pacientů léčených přípravkem CHAMPIX a 0,6 % pacientů užívajících placebo.

K systematickému vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti přípravku CHAMPIX byla provedena meta-analýza 15 klinických studií v délce trvání léčby ≥ 12 týdnů, která zahrnovala 7002 pacienty (4190 užívajících přípravek CHAMPIX a 2812 užívajících placebo). Studie s pacienty se stabilním kardiovaskulárním onemocněním popsaná výše byla rovněž v meta-analýze zahrnuta.

Klíčová analýza kardiovaskulární bezpečnosti zahrnovala výskyt a časové rozvržení souhrnného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Tyto příhody zahrnuté v cílovém parametru byly uznané nezávislou komisí. Souhrnem: ve studiích zahrnutých do meta-analýzy se během léčby vyskytl malý počet závažných kardiovaskulárních příhod – MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Dále se vyskytl malý počet MACE do 30 dnů od ukončení léčby (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Meta-analýza ukázala, že expozice přípravku CHAMPIX měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95% interval spolehlivosti 0,76 – 10,55, $p=0,12$) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82, $p=0,15$) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků. Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Dle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající přípravek CHAMPIX podobné četnosti úmrtí ze všech příčin (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Studie k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní

Kardiovaskulární bezpečnost přípravku CHAMPIX byla hodnocena ve studii se subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní (mateřská studie; viz bod 5.1 – *Neuropsychiatrická bezpečnost*) a v jejím neléčebném prodloužení, tj. studii k vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, do které bylo zařazeno 4595 ze 6293 subjektů, které dokončily mateřskou studii (N=8058), a v rámci které byly tyto subjekty sledovány až do 52. týdne. Mezi všemi subjekty léčenými v mateřské studii mělo 1749 (21,7 %) střední kardiovaskulární riziko a 644 (8,0 %) mělo vysoké kardiovaskulární riziko definované podle Framinghamova skóre.

Primárním cílovým kardiovaskulárním parametrem byla doba do závažné kardiovaskulární příhody (MACE) definované jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní

mozková příhoda během léčby. Úmrtí a kardiovaskulární příhody byly zaslepeně posuzovány nezávislou komisí.

V následující tabulce je uvedena incidence MACE a poměry rizik v porovnání s placebem pro všechny léčebné skupiny během léčby a kumulativní výsledky pro léčbu plus 30 dní poté a pro celou dobu studie (až do konce).

	CHAMPIX N=2016	Bupropion N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
Během léčby				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Během léčby plus 30 dní				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Až do konce studie				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Poměr rizik (95% CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Užívání přípravku CHAMPIX, bupropionu a NRT nebylo asociováno se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod u kuřáků léčených po dobu až 12 týdnů a sledovaných po dobu až 1 roku v porovnání s placebem. Vzhledem k relativně nízkému celkovému počtu příhod však nelze souvislost zcela vyloučit.

Subjekty s mírnou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Účinnost a bezpečnost přípravku CHAMPIX (1 mg 2x denně) při odvykání kouření u subjektů s mírnou až středně těžkou CHOPN byla prokázána v randomizované dvojitě slepé studii kontrolované placebem. Ve studii trvající 52 týdnů byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) v 9.-12. týdnu, potvrzená vyšetřením CO, a hlavním sekundárním cílovým parametrem byla míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu. Bezpečnostní profil vareniklinu byl srovnatelný s profilem pozorovaným v jiných studiích s běžnou populací, včetně pulmonární bezpečnosti. Výsledky 4týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	4týdenní CQR	CA (9.-52. týden)
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (poměr pravděpodobností) (CHAMPIX vs. placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze

Účinnost vareniklinu byla potvrzena v randomizované, placebem kontrolované studii s 525 pacienty, s anamnézou deprese v posledních 2 letech nebo stabilně užívajících antidepressiva. Míra ukončení kouření u této populace byla obdobná jako u běžné populace. Míra nepřetržité abstinence v 9.-12. týdnu byla 35,9 % u skupiny léčené vareniklinem vs. 15,6 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) a v 9.-52. týdnu byla 20,3 % u skupiny léčené

vareniklinem vs. 10,4 % u skupiny užívající placebo (pravděpodobnost = 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (27,0 % vs. 10,4 % při užívání placeba), bolest hlavy (16,8 % vs. 11,2 %), abnormální sny (11,3 % vs. 8,2 %), nespavost (10,9 % vs. 4,8 %) a podrážděnost (10,9 % vs. 8,2 %). Psychiatrické stupnice neukázaly během studie žádné rozdíly mezi skupinami léčenými vareniklinem a placebem, ani žádné celkové zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických symptomů, v žádné skupině léčby.

Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou

Bezpečnost a snášenlivost vareniklinu byla hodnocena ve dvojité zaslepené studii u 128 kuřáků se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří dále užívali antipsychotika. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající vareniklin (1 mg 2x denně) nebo placebo po dobu 12 týdnů s následnou 12týdenní fází bez léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u subjektů užívajících vareniklin byly nauzea (23,8 % vs. 14 % při užívání placeba), bolest hlavy (10,7 % vs. 18,6 % při užívání placeba), a zvracení (10,7 % vs. 9,3 % při užívání placeba). Mezi neuropsychiatrickými nežádoucími účinky byla nespavost jediným účinkem hlášeným v obou skupinách u $\geq 5\%$ subjektů s četností vyšší ve skupině léčené vareniklinem než u skupiny užívající placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Souhrnně nedošlo v obou léčebných skupinách ke zhoršení schizofrenie, podle psychiatrických měřítek, a nedošlo k celkové změně extrapyramidových příznaků. Ve skupině léčené vareniklinem, ve srovnání s placebem, byly u většího počtu subjektů před zařazením do studie (v anamnéze) a po ukončení aktivní léčebné periody hlášeny sebevražedné myšlenky nebo chování (v 33. až 85. dni po podání poslední léčebné dávky). Během aktivní léčebné periody byla incidence nežádoucích účinků souvisejících se sebevraždou obdobná u skupin léčených vareniklinem i placebem (11 % vs. 9,3 %). Podíl subjektů s nežádoucími účinky souvisejícími se sebevraždou byl během aktivní léčebné periody, v porovnání s fází po léčbě ve skupině léčené vareniklinem, nezměněn, ve skupině užívající placebo byl ve fázi po léčbě nižší. Přestože žádné sebevraždy nebyly dokonány, ve skupině léčené vareniklinem byl zaznamenán pokus o sebevraždu u subjektu, který již dříve několik podobných pokusů o sebevraždu prodělal. Tyto pouze omezené údaje z jediné studie s odvykáním kouření nejsou dostatečné pro definitivní rozhodnutí o bezpečnosti u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou.

Neuropsychiatrická studie bezpečnosti u subjektů s psychiatrickou poruchou v anamnéze a bez ní
Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené studii kontrolované placebem a aktivní léčbou, která zahrnovala subjekty s psychiatrickou poruchou v anamnéze (psychiatrická kohorta, N = 4074) a subjekty bez psychiatrické poruchy v anamnéze (nepsychiatrická kohorta, N = 3984). Subjekty ve věku 18-75 let, které kouří 10 nebo více cigaret denně, byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě vareniklinem 1 mg dvakrát denně, bupropionem SR 150 mg dvakrát denně, nikotinovou substituční terapií (NRT) 21 mg/den ve formě náplasti se snižující se dávkou nebo placebem po léčebné období 12 týdnů; subjekty byly poté sledovány dalších 12 týdnů po léčbě.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl soubor následujících nežádoucích neuropsychiatrických příhod (NPS): závažné příhody úzkosti, deprese, abnormálního pocitu či hostility a/nebo středně závažné či závažné příhody agitovanosti, agrese, bludů, halucinací, vražedných myšlenek, mánie, paniky, paranoie, psychózy, sebevražedných myšlenek, sebevražedného chování nebo dokonané sebevraždy.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u **nepsychiatrické kohorty**.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrických nežádoucích příhod (AE NPS) závažné intenzity:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	990	989	1006	999
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE = nežádoucí příhoda, NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Četnosti výskytu příhod souhrnného cílového parametru byly nízké ve všech léčebných skupinách a byly podobné nebo nižší u každé z aktivních léčebných metod v porovnání s placebem. Použití vareniklinu, bupropionu a NRT v nepsychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS souhrnného primárního cílového parametru v porovnání s placebem (95% CI byly nižší než nebo se rovnaly 0).

Procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) byl podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Nepsychiatrická kohorta N = 3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Během léčby				
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	988	983	996	995
Sebevražedné chování	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sebevražedné myšlenky	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Během následného sledování				
Hodnocený počet	807	816	800	805
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	0
Sebevražedné myšlenky	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v nepsychiatrické kohortě.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru nežádoucích příhod NPS podle léčebné skupiny a RD (95% CI) v porovnání s placebem u **psychiatrické kohorty**. Rovněž jsou uvedeny jednotlivé součásti cílového parametru.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Počet léčených pacientů	1026	1017	1016	1015
Souhrnný primární cílový parametr AE NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) vs. placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Součástí souhrnného primárního cílového parametru AE NPS, n (%):				
Úzkost ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Deprese ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Pocit abnormality ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilita ^a	0	0	0	0
Agitovanost ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agrese ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Bludy ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinace ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Vražedné myšlenky ^b	0	0	0	0
Mánie ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panika ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychóza ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sebevražedné chování ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sebevražedné myšlenky ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Dokonaná sebevražda ^b	0	0	0	0
Souhrnný cílový parametr AE NPS závažné intenzity, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = nežádoucí příhoda; ^astupeň = závažná intenzita AE; ^bstupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

U pacientů v psychiatrické kohortě v každé léčebné skupině bylo hlášeno více příhod v porovnání s nepsychiatrickou kohortou a incidence příhod v souhrnném cílovém parametru v porovnání s placebem byla vyšší pro každou aktivní léčbu. Avšak použití vareniklinu, bupropionu a NRT v psychiatrické kohortě nebylo spojeno s významně zvýšeným rizikem nežádoucích příhod NPS v souhrnném primárním cílovém parametru v porovnání s placebem (95% CI zahrnovala 0).

V psychiatrické kohortě byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného chování Columbia (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

	Psychiatrická kohorta N = 4074			
	Vareniklin N = 1026 n (%)	Bupropion N = 1017 n (%)	NRT N = 1016 n (%)	Placebo N = 1015 n (%)
Během léčby				
Hodnocený počet	1017	1012	1006	1006
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sebevražedné chování	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sebevražedné myšlenky	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Během následného sledování				
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	833	836	824	791
Sebevražedné chování	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sebevražedné myšlenky	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sebevražedné chování a/nebo myšlenky	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V psychiatrické kohortě nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů léčených vareniklinem v této studii byly podobné jako příhody, které byly pozorovány ve studiích před uvedením přípravku na trh.

V obou kohortách subjekty léčené vareniklinem prokázaly statistickou superioritu abstinence potvrzené vyšetřením CO během týdnů 9 až 12 a 9 až 24 v porovnání se subjekty léčenými bupropionem, nikotinovou náplastí a placebem (viz následující tabulka).

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

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

	Nepsychiatrická kohorta	Psychiatrická kohorta
Porovnání léčby: pravděpodobnost (95% CI), hodnota p		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008

CA = míra nepřetržité abstinence; CI = interval spolehlivosti; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

Analýza údajů z klinických studií neprokázala zvýšené riziko závažných neuropsychiatrických příhod ve spojitosti s vareniklinem ve srovnání s placebem. Kromě toho nezávislé observační studie nesvědčí o zvýšeném riziku závažných neuropsychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na nikotinové substituční terapii (NRT) nebo bupropionu.

Přerušení léčby

Četnost přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4 % u vareniklinu oproti 9,7 % u placeba. Četnosti přerušení léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byly v této skupině následující: nauzea (2,7 % oproti 0,6 % u placeba), bolest hlavy (0,6 % oproti 1,0 % u placeba), nespavost (1,3 % oproti 1,2 % u placeba) a neobvyklé sny (0,2 % oproti 0,2 % u placeba).

Analýza klinických studií

Byla provedena metaanalýza 5 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií zahrnujících celkem 1 907 pacientů (1 130 vareniklin, 777 placebo), jejímž cílem bylo vyhodnotit sebevražedné myšlenky a chování dle škály C-SSRS (Kolumbijská škála k hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí). Tato metaanalýza zahrnovala jednu studii (N = 127) u pacientů s anamnézou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a jinou studii (N = 525) u pacientů s anamnézou deprese. Výsledky neprokázaly žádný nárůst incidence sebevražedných myšlenek a/nebo chování u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, jak dokládá tabulka níže. Z 55 pacientů, kteří uváděli sebevražedné myšlenky nebo chování, patřilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) do dvou studií zařazujících pacienty s anamnézou schizofrenie / schizoafektivní poruchy nebo deprese. V dalších třech studiích uváděl tyto příhody pouze malý počet pacientů (4 vareniklin, 3 placebo).

Počet pacientů a poměr rizik sebevražedných myšlenek a/nebo chování dle C-SSRS z metaanalýzy 5 klinických studií srovnávajících vareniklin s placebem

	Vareniklin (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Pacienti se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Počet patientských let expozice	325	217
Poměr rizik # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Z této skupiny uváděl jeden pacient v každém léčebném rameni sebevražedné chování

** Pacienti s příhodami až 30 dnů po léčbě; % nejsou vážena dle studie

RR incidencí na 100 patientských let

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsaných výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich trpěli psychiatrickými onemocněními. Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95 % CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji (≥ 1 %) hlášené

kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem ≥ 1 % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:

	Vareniklin (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Úzkostné poruchy a příznaky	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivní poruchy a změny nálady	179 (3,5)	108 (3,1)
Poruchy a změny nálady NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

Observační studie

Čtyři observační studie, každá zahrnovala 10 000 až 30 000 pacientů užívajících vareniklin v adjustovaných analýzách, srovnávaly riziko rozvoje závažných neuropsychiatrických příhod, včetně neuropsychiatrických hospitalizací a fatálního a nefatálního sebepoškození, u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT nebo bupropionu. Všechny studie byly retrospektivního kohortového charakteru a zahrnovaly pacienty s psychiatrickou anamnézou nebo bez ní. Všechny studie používaly statistické metody kontrolující zavádějící faktory, včetně preferenční preskripce vareniklinu u zdravějších pacientů. Nelze však vyloučit reziduální zavádějící faktory.

Dvě ze studií nenalezly žádný rozdíl v riziku neuropsychiatrických hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a nikotinové náplasti (poměr rizik [HR] 1,14; 95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,56–2,34 v první studii a 0,76; 95 % CI: 0,40–1,46 v druhé studii). Síla detekce rozdílů v těchto dvou studiích byla omezená. Třetí studie neuváděla žádný rozdíl v riziku rozvoje psychiatrických nežádoucích příhod diagnostikovaných během návštěv na akutním centrálním příjmovém oddělení nebo hospitalizací mezi uživateli vareniklinu a uživateli bupropionu (HR 0,85; 95 % CI: 0,55–1,30). Na základě hlášení po uvedení na trh může být bupropion spojen s neuropsychiatrickými nežádoucími příhodami.

Čtvrtá studie neprokázala vyšší riziko fatálního a nefatálního sebepoškození (HR 0,88; 95 % CI: 0,52–1,49) u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty na NRT. Výskyt detekovaných sebevražd byl během tří měsíců od zahájení jakékoli medikamentózní léčby vzácný (dva případy u 31 260 uživatelů vareniklinu a šest případů u 81 545 uživatelů NRT).

Kohortová studie v těhotenství

Populační kohortová studie srovnávala děti vystavené přípravku CHAMPIX *in utero* (N = 335) s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, (N = 78 412) a dětmi narozenými matkám nekuřačkám (N = 806 438). V této studii byl mezi dětmi vystavenými přípravku CHAMPIX *in utero* v porovnání s dětmi narozenými matkám, které během těhotenství kouřily, nižší výskyt vrozených malformací (3,6 % vs. 4,3 %), porodu mrtvého plodu (0,3 % vs. 0,5 %), předčasného porodu (7,5 % vs. 7,9 %), hypotrofie (12,5 % vs. 17,1 %) a předčasného odtoku plodové vody (3,6 % vs. 5,4 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace vareniklinu je dosaženo obvykle během 3–4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniklinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.

Distribuce

Vareniklin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (% CV=50). Vazba vareniklinu na plazmatické bílkoviny je nízká ($\leq 20\%$) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniklin prochází placentou a je vylučován do mléka.

Biotransformace

Pouze malá část vareniklinu je metabolizována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. Méně významné metabolity v moči zahrnují N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniklin. V oběhu je 91 % vareniklinu v nezměněné podobě. Méně významné metabolity v oběhu zahrnují vareniklin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniklin.

In vitro studie prokázaly, že vareniklin neinhibuje enzymy cytochromu P450 ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Mezi testované enzymy P450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Taktéž indukční vliv vareniklinu na aktivitu enzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P450 nebyl v *in vitro* studiích na lidských hepatocytech prokázán. Proto vareniklin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku látek, které jsou primárně metabolizovány enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Eliminační poločas vareniklinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniklinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2 (viz bod 4.5).

Linearita/nelinearita

Vareniklin vykazuje po jedné (0,1-3 mg) nebo opakovaných (1-3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniklinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či souběžné užívání léčivých přípravků, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách.

Porucha funkce jater

Vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu by neměla být farmakokinetika vareniklinu u pacientů s poškozením jater ovlivněna (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu >50 ml/min. a ≤ 80 ml/min.). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min., a ≤ 50 ml/min.) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min.). U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min.) stoupla expozice vareniklinu 2,1krát. U osob v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage-renal disease, ESRD) byl vareniklin účinně odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Farmakokinetika vareniklinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65-75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých subjektů (viz bod 4.2). Informace o dávkování u starších pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2.

Pediatriká populace

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce

v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností >55 kg měřená pomocí AUC₍₀₋₂₄₎, byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností ≤ 55 kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Účinnost a bezpečnost u pediatrické populace mladší 18 let nebyla prokázána a nelze tedy stanovit doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U samců potkanů, kterým byl podáván vareniklin po dobu 2 let se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniklinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky (viz bod 4.6). Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniklin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniklinu je malá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet

0,5 mg a 1 mg tablety
Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

0,5 mg tableta
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Triacetin

1 mg tableta
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Makrogol 400
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro zahájení léčby

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v krabičce.

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr s 28 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr se 14 x 1 mg potahovanými tabletami v krabičce.

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr s 28 x 1 mg potahovanými tabletami v zataveném papírovém obalu.

Jedna vnější krabička obsahuje:

PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr s 28 x 1 mg potahovanými tabletami v jednom zataveném papírovém obalu a PCTFE/PVC blistry s hliníkovou krycí fólií ve dvou zatavených papírových obalech po 56 x 1 mg potahovaných tabletách.

Jedna vnější krabička obsahuje:

PVC blistry s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blistr s 11 x 0,5 mg a 14 x 1 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blistr s 28 x 1 mg potahovanými tabletami v jednom zataveném papírovém obalu a PVC blistry s hliníkovou krycí fólií ve dvou zatavených papírových obalech po 56 x 1 mg potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Balení pro zahájení léčby:

EU/1/06/360/003

EU/1/06/360/008

EU/1/06/360/012

EU/1/06/360/014

EU/1/06/360/019

EU/1/06/360/023

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2006

Datum posledního prodloužení: 29. června 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

3.srpna 2018

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.