

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 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 vareniklin-tartarátu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje vareniclinum 1 mg (ve formě vareniklin-tartarátu).

*Pomocné látky:*

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

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

1 mg potahované tablety: 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 by obvykle mělo začít 1–2 týdny před tímto datem (viz bod 5.1).

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

Pacienti by měli být přípravkem CHAMPIX léčeni po dobu 12 týdnů. U pacientů, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážít následnou 12-týdenní léčbu přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně (viz bod 5.1).

U pacientů, kterým se nepodařilo přestat kouřit během úvodní léčby, nebo kteří po úvodní léčbě znovu začali kouřit, nejsou k dispozici údaje o účinnosti další 12-týdenní léčby.

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.

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).

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s mírným (stanovená clearance kreatininu  $> 50$  ml/min a  $\leq 80$  ml/min) až středním (stanovená clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min a  $\leq 50$  ml/min) poškozením ledvin není třeba dávku upravovat.

U pacientů se středním poškozením ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, které špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně.

U pacientů se závažným poškozením 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).

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

##### *Dávkování u starších pacientů*

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.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou k dispozici, jsou uvedeny v bodu 5.2, nicméně nelze uvést žádná doporučení pro 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.

### **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. teofylin, 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. Ne všichni pacienti v okamžiku nástupu příznaků zanechali kouření a ne všichni pacienti měli známé preexistující psychiatrické onemocnění. Lékaři si musí být vědomi možného vývoje závažné symptomatologie deprese u pacientů podstupujících pokus přestat kouřit a musí pacienta náležitě poučit. Přípravek CHAMPIX je třeba vysadit ihned, objeví-li se agitovanost, depresivní nálada nebo změny chování či myšlení, které znepokojují lékaře, pacienta, jeho rodinu nebo ošetřovatele, nebo pokud se u pacienta rozvinou sebevražedné myšlenky nebo chování. Po uvedení přípravku na trh bylo v mnoha případech hlášeno vymizení těchto projevů poté, co byl vareniklin vysazen, ačkoli v některých případech tyto projevy přetrvávaly; proto je nutné pacienta sledovat, dokud tyto projevy nevymizí.

Depresivní nálada, zahrnující vzácně sebevražedné myšlenky a pokusy, může být příznakem vysazení nikotinu. Zanechání kouření s farmakoterapií i bez ní je také spojováno se zhoršením základního psychiatrického onemocnění (např. deprese).

### Psychiatrické onemocnění v anamnéze

Bezpečnost a účinnost přípravku CHAMPIX u pacientů se závažným psychiatrickým onemocněním jako je schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha nebyla zkoumána. U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba postupovat s opatrností a pacienta náležitě poučit.

### Epilepsie

Nejsou žádné klinické zkušenosti s přípravkem CHAMPIX u pacientů s epilepsií.

### Ukončení léčby

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

### 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.

*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 o podávání přípravku CHAMPIX v těhotenství jsou nedostatečné. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Podávání přípravku CHAMPIX v těhotenství se nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se vareniklin vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech naznačují, že je vareniklin vylučován do 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 samčích a samičích 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 mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek CHAMPIX může způsobovat závratě a somnolenci a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, ovládat 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 přírůstek 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.

Klinická hodnocení zahrnovala přibližně 4000 pacientů léčených přípravkem CHAMPIX po dobu až 1 roku (průměrná expozice 84 dnů). Případné nežádoucí účinky se objevily během prvního týdne léčby; jejich závažnost byla obvykle mírná až střední a v incidenci nežádoucích účinků nebyl žádný rozdíl vzhledem k věku, rase ani pohlaví.

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.

Četnost přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům byla 11,4% u vareniklinu oproti 9,7% u placeba. Četnost přerušení léčby kvůli nejčastějším nežádoucím účinkům byl 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).

### *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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/100$ ) a vzácné  $< 1/1000$ ). Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou rovněž uvedeny, přičemž četnost není známa (z dostupných dat nelze stanovit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Bronchitida, nazofaryngitida, sinusitida, mykotická infekce, virová infekce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu, polydipsie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Neobvyklé sny, nespavost
Méně časté	Panické reakce, zpomalené myšlení, poruchy myšlení, změny nálad
Není známo	Sebevražedné myšlenky, deprese, psychózy, halucinace, úzkost, agresivní a iracionální chování
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost, závrať, poruchy chuti

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Méně časté	Třes, poruchy koordinace, poruchy řeči, hypertonie, neklid, dysforie, hypestezie, snížené vnímání chuti, letargie, zvýšení libida, snížení libida
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté	Skotom, zbarvení sklér, bolest očí, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Fibrilace síní, palpitace
Není známo	Infarkt myokardu
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Tinitus
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Dušnost, kašel, chrapot, faryngolaryngeální bolest, dráždění krku, překrvení respiračního traktu, překrvení dutin, zadní rýma, sekrece z nosu, chrápání
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Zvracení, zácpa, průjem, pocit plnosti, žaludeční potíže, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	Hemateméza, hematochéza, gastritida, refluxní choroba jícnu, bolest břicha, změna pravidelnosti stolice, neobvyklá stolice, říhání, aftózní stomatitida, bolest dásní, povleklý jazyk
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Generalizovaný exantém, erytém, pruritus, akné, zvýšená potivost, noční pocení
Není známo	Těžké kožní reakce, zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Ztuhlost kloubů, svalové křeče, bolest hrudní stěny, kostochondritida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Glykosurie, nykturie, polyurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	Menoragie, poševní výtok, sexuální dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava
Méně časté	Tíseň na hrudi, bolest hrudníku, pyrexie, zimnice, astenie, poruchy spánkového rytmu, malátnost, cysta
<b>Vyšetření</b>	
Méně časté	Zvýšený krevní tlak, deprese ST na EKG, snížení amplitudy vlny T na EKG, zvýšení srdeční frekvence, odchylky funkčních jaterních testů, snížený počet trombocytů, přírůstek hmotnosti, odchylky spermatu, zvýšená hladina CRP, snížená hladina kalcia v krvi

#### 4.9 Předávkování

V premarketingových klinických hodnoceních 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 CNS včetně parasymptomimetik, léčiva k terapii závislosti na nikotinu, ATC kód: NO7BA03

#### 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 mesolimbický 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-HT<sub>3</sub> 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

Účinnost přípravku CHAMPIX při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret ( $\geq 10$  cigaret denně); 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 52-týdenních studiích pacienti užívali přípravek po dobu 12 týdnů a poté následovala 40-týdenní fáze bez léčby.

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), 4-týdenní 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 40-týdenní 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 4-týdenní 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)	
	4-týdenní CQR	CA 9.-52. týden	4-týdenní 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 nezaslepeně 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 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 12-týdenní léčby přípravkem CHAMPIX v dávce 1 mg 2x denně pro udržení abstinence v porovnání s placebem. Pravděpodobnost udržení abstinence ve 24. týdnu, po dalších 12 týdnech léčby přípravkem CHAMPIX, byla 2,47x vyšší než u placeba (p<0.0001). Lepší výsledky pro kontinuální abstinenci oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne (pravděpodobnost = 1,35, p=0,0126).

Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce níže:

	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)

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 24-týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12-týdenní fází bez léčby. 4-týdenní 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.

#### Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla hodnocena u kuřáků s kardiovaskulárním onemocněním. Účinnost a bezpečnost byly podobné bezpečnosti a účinnosti pozorované ve studiích u kuřáků bez kardiovaskulárního onemocnění. 4-týdenní míra nepřetržitého nekouření (CQR) byla u vareniklinu 47,3% a u placebo 14,3% a míra nepřetržité abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8% u vareniklinu vs. 7,4% u placebo. V léčebné skupině užívající vareniklin i placebo byla nízká incidence kardiovaskulárních příhod.

#### 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 40-týdenní fáze bez léčby. Primárním cílovým parametrem studie byla 4-týdenní 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 4-týdenní CQR (9.-12. týden) a míry CA (9.-52. týden) jsou uvedeny v tabulce níže:

	<b>4týdenní CQR</b>	<b>CA (9.-52. týden)</b>
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

## **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.

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

*Pacienti s poruchou funkce ledvin:* U osob s mírným poškozením ledvin byla farmakokinetika vareniklinu nezměněna (clearance kreatininu  $>50$  ml/min a  $\leq 80$  ml/min). U pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min, a  $\leq 50$  ml/min) se expozice vareniklinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $>80$  ml/min). U osob s těžkým poškozením 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*

*Dospívající:* U 22 dospívajících pacientů (12-17 let včetně), kteří dostávali jednorázové dávky 0,5 mg a 1 mg vareniklinu, byla farmakokinetika vareniklinu přibližně úměrná dávkám 0,5 mg a 1,0 mg. Systémová expozice hodnocená pomocí  $AUC_{(0-\infty)}$  a renální clearance vareniklinu byly srovnatelné s dospělou populací. V porovnání s dospělou populací byl u dospívajících pozorován 30% nárůst  $C_{max}$  a kratší eliminační poločas (10,9 hod.) (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

Mikrokrytalická celulóza

Hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

0,5 mg  
Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogoly  
Triacetin

1 mg  
Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Hlinitý lak indigokarmínu E132  
Makrogoly  
Triacetin

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádná zvláštní opatření pro uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost 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 papírové skládačce.

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 papírovém obalu.

### 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.

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

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 papírové skládačce.

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

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

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

Modrobílá nádobka z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná hliníkovou fólií / polyethylenem obsahující 56 x 1 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 Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Tablety 0,5 mg: EU/1/06/360/001, EU/1/06/360/006, EU/1/06/360/007

Tablety 1 mg: 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

Balení pro zahájení léčby: EU/1/06/360/003, EU/1/06/360/008, EU/1/06/360/012

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

*Datum první registrace: 26.9.2006*

*Datum posledního prodloužení: 7.6.2011*

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7.6.2011

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