

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 1 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 1 mg warenikliny (w postaci winianu).

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

Pacjenci powinni przyjmować CHAMPIX przez 12 tygodni.

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

Brak danych dotyczących skuteczności dodatkowego 12-tygodniowego okresu leczenia u pacjentów, którym nie udało się zaprzestać palenia tytoniu w ciągu wstępnego leczenia, lub którzy po jego zakończeniu powracają do nałogu.

Stosowanie leków wspomagających zaprzestanie palenia tytoniu jest skuteczniejsze u pacjentów zmotywowanych do zerwania z nałogiem, którym udziela się dodatkowych informacji i wsparcia.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu CHAMPIX u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podania

Tabletki CHAMPIX podawane są doustnie i należy połykać je w całości, popijając wodą.

CHAMPIX można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skutki zaprzestania palenia tytoniu:

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

Objawy neuropsychiatryczne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów próbujących zaprzestać palenia za pomocą produktu CHAMPIX zgłaszano zmiany w zachowaniu lub myśleniu, lęk, psychozy, zmiany nastroju, zachowania agresywne, depresję, myśli samobójcze, zachowania i próby samobójcze. Nie wszyscy pacjenci zaprzestali palenia w momencie pojawienia się objawów, i nie u wszystkich pacjentów występowała istniejąca choroba psychiczna. Lekarze powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia znaczących objawów depresyjnych u pacjentów próbujących zaprzestać palenia i udzielać porad lekarskich uwzględniających taką możliwość. Stosowanie produktu Champix powinno zostać niezwłocznie przerwane w przypadku zaobserwowania pobudzenia, obniżenia nastroju lub zmian w zachowaniu lub myśleniu będących źródłem obaw dla lekarza, pacjenta, rodziny lub opiekunów, lub jeśli u pacjenta wystąpią myśli lub zachowania samobójcze. W wielu przypadkach zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o ustępowaniu objawów po przerwaniu przyjmowania warenikliny, choć w niektórych przypadkach objawy utrzymywały się. Dlatego należy stale obserwować pacjenta do momentu ustąpienia objawów.

Obniżenie nastroju, rzadko obejmujące myśli samobójcze i próbę samobójczą, mogą być objawem odstawienia nikotyny. Ponadto zaprzestanie palenia z zastosowaniem farmakoterapii lub bez niej było powiązane z zaostrzeniem wcześniej istniejących chorób psychicznych (np. depresji).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W trakcie badania z udziałem pacjentów ze stabilną chorobą układu krążenia, zaobserwowano częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących produkt CHAMPIX (patrz punkt 5.1). Pacjentów, którzy stosują produkt CHAMPIX należy pouczyć, aby informowali swoich lekarzy o wystąpieniu nowych lub nasileniu istniejących zdarzeń sercowo-naczyniowych, i aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zawału mięśnia sercowego niezwłocznie zgłosili się do oddziału pomocy medycznej.

Choroba psychiczna w wywiadzie

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Champix u pacjentów z ciężkimi chorobami psychicznymi takimi jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa czy duża depresja nie zostały ustalone. Dostępne są ograniczone dane pochodzące z pojedynczego badania nad zaprzestaniem palenia u pacjentów ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie i pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

Padaczka

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu CHAMPIX u pacjentów z padaczką.

Przerwanie stosowania leku

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

Reakcje nadwrażliwości

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

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów przyjmujących wareniklinę zgłaszano również rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevens-Johnsona i rumienia wielopostaciowego. Ponieważ te reakcje skórne mogą zagrażać życiu, pacjenci powinni przerwać

leczenie po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki lub reakcji skórnej i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

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

Digoksyna: Wareniklina nie wpływała na farmakokinetykę digoksyny w stanie stacjonarnym.

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

Alkohol: Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące wszelkich potencjalnych interakcji między alkoholem i warenikliną.

Stosowanie z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu:

Bupropion: Wareniklina nie wpływa na farmakokinetykę bupropionu w stanie stacjonarnym.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu CHAMPIX u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu CHAMPIX nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wareniklina przenika do mleka kobiecego. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że wareniklina przenika do mleka samicy. Decyzja co do kontynuowania lub przerywania karmienia piersią bądź kontynuowania lub przerywania leczenia produktem CHAMPIX, powinna zostać podjęta po rozważeniu korzyści płynących z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem CHAMPIX dla kobiety.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu warenikliny na płodność. Dane niekliniczne oparte na standardowych badaniach płodności samców i samic szczurów nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CHAMPIX wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. CHAMPIX może powodować zawroty głowy i senność, w związku z tym może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i maszyn. Pacjentom odradza się prowadzenie pojazdów, obsługiwanie skomplikowanych maszyn i wykonywanie innych potencjalnie niebezpiecznych czynności dopóki nie ustali się, czy ten produkt leczniczy wpływa na zdolność ich wykonywania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaprzestanie palenia tytoniu wskutek stosowania leków lub bez ich stosowania związane jest z występowaniem różnorodnych objawów. U pacjentów próbujących odzwyczaić się od palenia tytoniu stwierdzano na przykład: nastrój dysforyczny lub depresyjny; bezsenność, drażliwość, frustrację lub gniew; lęk; trudności w skupieniu uwagi; niepokój psychoruchowy; zmniejszoną częstość akcji serca; wzmożone łaknienie lub zwiększenie masy ciała. W odniesieniu do przeprowadzonych badań nad produktem CHAMPIX nie podejmowano – ani w zakresie konstrukcji owych badań ani w zakresie analizy ich wyników – żadnych prób oddzielenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem badanego produktu od tych prawdopodobnie związanych z odstawieniem nikotyny.

Badania kliniczne objęły w przybliżeniu 4000 pacjentów leczonych produktem CHAMPIX przez okres do roku (średni czas ekspozycji wynosił 84 dni). Działania niepożądane pojawiały się zazwyczaj w pierwszym tygodniu leczenia, nasilenie tych działań było najczęściej małe lub umiarkowane, a w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych nie stwierdzano żadnych różnic pod względem wieku, rasy czy płci.

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

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Odsetek pacjentów, u których leczenie przerywano z powodu działań niepożądanych, wynosił 11,4% w grupie przyjmującej wareniklinę i 9,7% w grupie placebo. W badanej populacji odsetki pacjentów, u których leczenie przerywano z powodu najczęstszych działań niepożądanych, były następujące: dla

nudności – 2,7% w grupie przyjmującej wardeniklinę i 0,6% w grupie placebo, dla bólu głowy – 0,6% w grupie przyjmującej wardeniklinę i 1,0% w grupie placebo, dla bezsenności – 1,3% w grupie przyjmującej wardeniklinę i 1,2% w grupie placebo, oraz dla niezwyklej marzeń sennych – 0,2% w grupie przyjmującej wardeniklinę i 0,2% w grupie placebo.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie wszystkich działań niepożądanych, które wystąpiły z częstością większą niż wśród pacjentów przyjmujących placebo – działania te pogrupowano ze względu na klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $<1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$)). Wymieniono również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których częstość występowania jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono począwszy od najpoważniejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie zatok przynosowych, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększone łaknienie
Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszone łaknienie, wzmożone pragnienie
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Niezwykłe marzenia senne, bezsenność
Niezbyt często	Reakcje paniczne, dysforia, spowolnienie procesów myślowych, zaburzenia myślenia, niepokój psychoruchowy, zmiany nastroju, depresja*, lęk*, omamy*, wzmożenie libido, osłabienie libido
Częstość nieznana	Myśli samobójcze, psychozy, agresja i zachowania anormalne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	Wzmożone napięcie mięśniowe, dyzartria, drżenie, zaburzenia koordynacji, ospałość, niedoczulica, osłabione czucie smaku,
Rzadko	Incydent sercowo-naczyniowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Mroczki, przebarwienie twardówek, ból oka, rozszerzenie źrenicy, światłowstręt, krótkowzroczność, nadmierne łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Migotanie przedsionków, kołatanie serca, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, zmniejszenie amplitudy załamka T w elektrokardiogramie, przyspieszenie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, kaszel, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej układu oddechowego, chrypka, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej zatok przynosowych, sływanie wydzieliny z nosa po tylnej ścianie gardła, katar, chrapanie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	Nudności
Często	Wymioty, zaparcia, biegunka, rozdęcie brzucha, dyskomfort w okolicy żołądka, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Wymioty krwawe, obecność świeżej krwi w kale, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, zmiany w rytmie i charakterze wypróżnień, oddawanie nieprawidłowego stolca, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł, nalot na języku

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często	Uogólniona wysypka, rumień, świąd, trądzik, nadmierna potliwość, nocne poty
Częstość nieznana	Ciężkie reakcje skórne w tym zespół Stevens-Johnsona i rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	Sztywność stawów, kurcze mięśni, bóle mięśniowe klatki piersiowej, zapalenie chrząstek żebrowych
----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często	Cukromocz, oddawanie moczu w nocy, wielomocz
----------------	----------------------------------------------

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często	Nadmierne krwawienie menstruacyjne, upławy, zaburzenia funkcji seksualnych
----------------	----------------------------------------------------------------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, ból w klatce piersiowej, gorączka, uczucie zimna, osłabienie, zaburzenia okołodobowego rytmu snu, złe samopoczucie, torbiel

Badania diagnostyczne

Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby płytek krwi, nieprawidłowości w zakresie składu spermy, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, wzrost masy ciała
----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*częstość występowania została oszacowana na podstawie obserwacyjnego, kohortowego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację produktu nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

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

Choć wykazano, że wareniklina ulega dializie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2), nie ma jak na razie żadnych doświadczeń, jeżeli chodzi o dializę po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: INNE LEKI WPŁYWAJĄCE NA UKŁAD NERWOWY; Leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA03

Mechanizm działania

Wareniklina z wysokim powinowactwem i selektywnie wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi $\alpha 4\beta 2$, na które działa jako częściowy agonista (związek wykazujący zarówno działanie agonistyczne, przy niższej od nikotyny skuteczności wewnętrznej, jak i antagonistyczne w obecności nikotyny).

W badaniach elektrofizjologicznych *in vitro* i neurochemicznych *in vivo* wykazano, że wareniklina wiąże się z neuronalnymi nikotynowymi receptorami cholinergicznymi $\alpha 4\beta 2$ pobudzając aktywność pośredniczoną receptorowo, z tym że na znacznie niższym poziomie niż nikotyna. Nikotyna współzawodniczy o to samo miejsce wiążące $\alpha 4\beta 2$ nAChR, w stosunku do którego wareniklina wykazuje większe powinowactwo. Z tego powodu wareniklina może skutecznie blokować zdolność nikotyny do pełnej aktywacji receptorów $\alpha 4\beta 2$ i mezolimbicznego układu dopaminergicznego, który to układ stanowi mechanizm neuronalny odpowiedzialny za zjawisko wzmocnienia i nagrody pojawiające się wskutek palenia tytoniu. Wareniklina wykazuje wysoką selektywność i silniej wiąże się z podtypem $\alpha 4\beta 2$ receptora nikotynowego ($K_i=0,15\text{nM}$) niż z innymi powszechnie występującymi receptorami nikotynowymi ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84\text{ nM}$, $\alpha 7$ $K_i=620\text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3,400\text{ nM}$) czy receptorami innymi niż nikotynowe i z transporterami ($K_i > 1\mu\text{M}$, z wyjątkiem receptora 5-HT₃: $K_i=350\text{ nM}$).

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganie zaprzestania palenia wynika z częściowego działania agonistycznego warenikliny na receptor nikotynowy $\alpha 4\beta 2$ – jej związanie z tym receptorem wywołuje efekt wystarczający do osłabienia objawów głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych (działanie agonistyczne). Efektowi temu towarzyszy zmniejszenie „efektu nagrody” i efektu wzmocnienia powodowanych przez palenie, do której to blokady dochodzi wskutek zahamowania wiązania nikotyny przez receptory $\alpha 4\beta 2$ (działanie antagonistyczne).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu CHAMPIX we wspomaganie zaprzestania palenia tytoniu wykazano w trzech badaniach klinicznych z udziałem osób palących papierosy długotrwale (≥ 10 papierosów dziennie). Łącznie 2619 pacjentów otrzymywało CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę (po tygodniowym okresie zwiększania dawkowania), 669 pacjentów otrzymywało bupropion w dawce 150 mg dwa razy na dobę (również po okresie zwiększania dawkowania), a 684 pacjentów otrzymywało placebo.

Porównawcze badania kliniczne

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

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

Po 40-tygodniowej fazie bez leczenia kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów w ciągłej abstynencji (CA, ang. *continuous abstinence*) w 52. tygodniu badania. Wskaźnik CA definiowano jako odsetek wszystkich leczonych pacjentów, którzy od 9. do 52. tygodnia badania nie palili (nie zaciągali się nawet raz) i u których nie stwierdzono w powietrzu wydychanym CO w ilości > 10 ppm. Wartości wskaźnika 4Q-CQR (dla okresu od 9. do 12. tygodnia badania) oraz wskaźnika CA (dla okresu od 9. do 52. tygodnia badania) dla badania 1 oraz 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Zgłaszany przez pacjentów głód nikotynowy, objawy abstynencji i „efekt wzmocnienia” powodowane przez palenie tytoniu

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

Badanie oceniające utrzymywanie się abstynencji

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

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

W badaniu tym wykazano korzyści płynące ze stosowania produktu CHAMPIX w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez dodatkowe 12 tygodni w kontekście utrzymania niepalenia tytoniu w porównaniu z placebo. Szanse na utrzymanie abstynencji w 24 tygodniu po przyjmowaniu produktu CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni był 2,47 razy większy niż w przypadku stosowania placebo (p < 0,0001). Przewaga produktu CHAMPIX nad placebo pod względem CA utrzymywała się do 52 tygodnia badania (iloraz szans = 1,35, p = 0,0126).

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki:

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

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

Elastyczny termin zaprzestania palenia pomiędzy 1. a 5. tygodniem leczenia

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

Pacjenci z chorobami układu krążenia

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

Zgony i poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez komisję, która nie miała informacji o przypadku (warunki ślepe). Poniższe, zaobserwowane zdarzenia występowały podczas leczenia z częstością $\geq 1\%$ w obu grupach (lub w okresie 30 dni po leczeniu): zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (1,1% vs. 0,3% odpowiednio w grupie pacjentów stosujących CHAMPIX oraz placebo), oraz hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej (0,6% vs. 1,1%). Podczas trwającego 52 tygodni okresu bez leczenia, zaobserwowane zdarzenia wymagały rewaskularyzacji wieńcowej (2,0% vs. 0,6%), hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej (1,7% vs. 1,1%) i nowego rozpoznania choroby naczyń obwodowych (ChNO) lub hospitalizacji w celu wykonania zabiegu w ChNO (1,4% vs. 0,6%). Niektórzy pacjenci wymagający rewaskularyzacji wieńcowej zostali poddani temu zabiegowi w ramach leczenia zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu dławicy. Podczas 52 tygodni trwania badania, zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych nastąpił u 0,3% pacjentów w ramieniu CHAMPIX i 0,6% pacjentów w ramieniu placebo.

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

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

ogólnej, włączając bezpieczeństwo dla płuc. Wyniki badania w odniesieniu do wskaźników 4W CQR (od 9. do 12. tygodnia) i CA (od 9. do 52. tygodnia) przedstawiono w tabeli poniżej:

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

Badanie u pacjentów ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami shizoafektywnymi:

Bezpieczeństwo i tolerancja warenikliny zostały ocenione w badaniu z użyciem podwójnie ślepej próby z udziałem 128 palaczy ze stabilną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących leki przeciwpsychotyczne, którzy zostali randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej wareniklinę (1 mg dwa razy na dobę) lub placebo przez 12 tygodni, po czym nastąpił 12 - tygodniowy okres bez leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów stosujących wareniklinę należały: nudności (23,8% vs. 14,0% w grupie placebo), ból głowy (10,7% vs. 18,6% w grupie placebo) oraz wymioty (10,7% vs 9,3% w grupie placebo). Spośród odnotowanych neuropsychicznych działań niepożądanych, jedynie bezsenność występowała w obu grupach u $\geq 5\%$ pacjentów z większym wskaźnikiem występowania w grupie pacjentów otrzymujących wareniklinę niż w grupie placebo (9,5% vs. 4,7%).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Biotransformacja: Wareniklina w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi – 92% produktu ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej, a niecałe 10% wydalane jest w postaci metabolitów.

Do metabolitów obecnych w moczu należy N-karbamoiloglukuronid wardenikliny oraz hydroksywardeniklina. W krwi krążącej wardeniklina występuje w 91% w postaci niezmienionej. Do metabolitów obecnych w krwi krążącej należy N-karbamoiloglukuronid wardenikliny i N-glukozylowardeniklina.

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

Eliminacja: Półokres eliminacji wardenikliny wynosi około 24 godzin. Eliminacja nerkowa wardenikliny odbywa się głównie drogą filtracji kłębuszkowej oraz aktywnego wydzielenia cewkowego pośredniczonego przez transporter dla kationów organicznych OCT2 (patrz punkt 4.5).

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

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

Osoby z upośledzoną czynnością wątroby: Ze względu na to, że wardeniklina nie podlega znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu, upośledzenie czynności wątroby nie powinno mieć żadnego wpływu na farmakokinetykę tego leku (patrz punkt 4.2).

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

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

Pacjenci pediatryczni:

Młodzież: Gdy pojedynczą dawkę wardenikliny wynoszącą 0,5 mg i 1 mg podano 22 osobom w wieku od 12 do 17 lat, farmakokinetyka produktu w tym zakresie dawek była w przybliżeniu zależna od dawki. Ekspozycja układowa na wardeniklinę oceniana na podstawie wyliczenia wartości AUC (od 0 do nieskończoności), a także klirens nerkowy tego leku były porównywalne do wartości obserwowanych u dorosłych. U badanych osób stwierdzono większą o 30% wartość C_{max} oraz krótszy półokres eliminacji (10,9 godzin) aniżeli u dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogole
Lak glinowy indygotyny (E132)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania przeznaczone do kontynuacji leczenia

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

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

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

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

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

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

Niebiesko-biały pojemnik na tabletki wykonany z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) wyposażony w zamknięcie zapobiegające przypadkowemu otwarciu pojemnika przez dzieci oraz indukcyjne uszczelnienie z folii aluminiowej / polietylenu zawierający tabletki powlekane 56 x 1 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 26 września 2006

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 7 czerwca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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