

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHAMPIX 0,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane o mocy 0,5 mg – białe, dwuwypukłe tabletki o kształcie przypominającym kapsułkę, z napisem „Pfizer” wygrawerowanym na jednej stronie i „CHX 0.5” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

CHAMPIX przeznaczony jest do stosowania doustnego. 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 leku CHAMPIX powinno rozpocząć się 1 – 2 tygodnie przed tym terminem.

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

Tabletki CHAMPIX należy połykać w całości, popijając wodą. CHAMPIX można przyjmować niezależnie od posiłków.

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 preparatem 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.

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).

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 (klirens kreatyniny < 30 ml/min) zalecana dawka leku CHAMPIX wynosi 1 mg raz na dobę. Podawanie leku 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. Leku 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 lek CHAMPIX powinien brać pod uwagę wydolność ich nerek.

Dzieci

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku CHAMPIX u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zaleca się jego stosowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

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 leku 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 tego izoenzymu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów próbujących zaprzestać palenia za pomocą preparatu Champix zgłaszano zmiany w zachowaniu lub myśleniu, lęk, psychozy, zmiany nastroju, zachowania agresywne, depresję, w tym, w rzadkich przypadkach, myśli samobójcze i próby samobójcze. Lekarze powinni mieć świadomość możliwego wystąpienia znaczących objawów depresyjnych u pacjentów próbujących zaprzestać palenia i udzielać porad lekarskich uwzględniających taką możliwość. Stosowanie preparatu 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).

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Champix u pacjentów z ciężkimi chorobami psychicznymi takimi jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa czy duża depresja nie zostały ustalone. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie i pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

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

Odstawienie preparatu 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 preparat powinien poinformować odpowiednio pacjenta i omówić lub rozważyć potrzebę stopniowego zmniejszenia dawki.

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

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 lekami 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 leku 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 leku 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 lek ten w jakikolwiek sposób wpływał na substancje czynne, które usuwane są z organizmu na drodze wydzielania nerkowego (np. metformina – patrz niżej).

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

Cymetydyna. Jednoczesne stosowanie cymetydyny i wardenikliny zwiększało o 29% układową ekspozycję na wardeniklinę z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego wardenikliny. W przypadku jednoczesnego stosowania wardenikliny 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 wardenikliny.

Digoksyna. Wardeniklina nie wpływała na farmakokinetykę digoksyny w stanie stacjonarnym.

Warfaryna. Wardeniklina nie wpływała na farmakokinetykę warfaryny. Wardeniklina 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 wardenikliną.

Stosowanie z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia tytoniu:

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

Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ). Kiedy u palaczy tytoniu przez 12 dni stosowano jednocześnie wardeniklinę 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 wardenikliny i NTZ aniżeli w przypadku stosowania samej NTZ.

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

4.6 Ciąża i laktacja

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.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

CHAMPIX wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. CHAMPIX może powodować zawroty głowy i senność, w związku z tym może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentom odradza się prowadzenie pojazdów mechanicznych, obsługiwane 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

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 i zwiększenie masy ciała. W odniesieniu do przeprowadzonych badań nad lekiem CHAMPIX nie podejmowano – ani w zakresie konstrukcji owych badań, ani w zakresie analizy ich wyników – żadnych prób oddzielenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem badanego leku od tych prawdopodobnie związanych z odstawieniem nikotyny.

Badania kliniczne objęły w przybliżeniu 4000 pacjentów leczonych preparatem 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 dawkowania, najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności (28,6%). W większości przypadków nudności pojawiały się we wczesnym okresie leczenia, ich nasilenie było małe lub umiarkowane i rzadko prowadziło do przerwania leczenia.

Odsetek pacjentów, u których leczenie przerwano 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 przerwano z powodu najczęstszych działań niepożądanych, były następujące: dla nudności – 2,7% w grupie przyjmującej wareniklinę i 0,6% w grupie placebo, dla bólu głowy – 0,6% w grupie przyjmującej wareniklinę i 1,0% w grupie placebo, dla bezsenności – 1,3% w grupie przyjmującej wareniklinę i 1,2% w grupie placebo, oraz dla niezwyklej marzeń sennych – 0,2% w grupie przyjmującej wareniklinę 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 nie jest znana. 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	Wzmożone łaknienie
Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszone łaknienie, wzmożone pragnienie
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Niezwykłe marzenia senne, bezsenność
Niezbyt często	Reakcje paniczne, spowolnienie procesów myślowych, zaburzenia myślenia, zmiany nastroju
Częstość nieznana*	Myśli samobójcze, depresja, psychozy, omamy, lęk, agresja i zachowania irracjonalne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Ból głowy
Często	Senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia koordynacji, dyzartria, wzmożone napięcie mięśniowe, niepokój psychoruchowy, dysforia, niedoczulica, osłabione czucie smaku, ospałość, wzmożenie libido, osłabienie libido

Zaburzenia serca

Niezbyt często	Migotanie przedsionków, kołatanie serca
Częstość nieznana*	Zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Mroczki, przebarwienie twardówek, ból oka, rozszerzenie źrenic, światłowstręt, krótkowzroczność, nadmierne łzawienie
----------------	--

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Szum w uszach
----------------	---------------

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Duszność, kaszel, chrypka, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej układu oddechowego i zatok przynosowych, spływanie wydzieliny z nosa po tylnej ścianie gardła, katar, chrapanie
----------------	---

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	Nudności
Często	Wymioty, zaparcie, 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	Sztwność 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	Wzrost ciśnienia tętniczego, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, zmniejszenie amplitudy załamka T w elektrokardiogramie, przyspieszenie akcji serca, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby płytek krwi, spadek masy ciała, nieprawidłowości w zakresie spermy, wzrost stężenia białka C-reaktywnego, spadek stężenia wapnia we krwi
----------------	---

* Wymieniono również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których częstość występowania nie jest znana

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację leku 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: Substancje czynne stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA03

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 HT3: $K_i=350\text{ nM}$).

Skuteczność leku 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

Skuteczność leku 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 leku CHAMPIX (1 mg dwa razy na dobę), bupropionu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (150 mg dwa razy na dobę) i placebo we wspomaganym rzucaniu palenia tytoniu. W ramach tych 52-tygodniowych badań pacjenci otrzymywali badany lek przez 12 tygodni, po których następował 40-tygodniowy okres bez leczenia.

Głównym 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 leku 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 4W-CQR (dla okresu od 9. do 12. tygodnia badania) oraz wskaźnika CA (dla okresu od 9. do 52. tygodnia badania) dla obu badań przedstawiono w poniższej tabeli.

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

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

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

Głównym 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 leku 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 leku CHAMPIX przez dodatkowe 12 tygodni był 2,47 razy większy niż w przypadku stosowania placebo ($p < 0,0001$). Przewaga leku 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 preparatu CHAMPIX u osób rasy czarnej jest ograniczone i nie pozwala na jednoznaczne określenie skuteczności preparatu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z chorobami układu krążenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania warenikliny oceniano w grupie pacjentów palących papierosy, obciążonych chorobami układu krążenia. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu były podobne jak obserwowane w badaniach obejmujących pacjentów palących bez takiego obciążenia. 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% i 14,3%, a wskaźnik ciągłej abstynencji (ang. *continuous abstinence*, CA) w okresie od 9 do 52 tygodnia wynosił 19,8% (wareniklina) wobec 7,4% (placebo). Stwierdzono małą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach otrzymujących wareniklinę i placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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% leku ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej, a niecałe 10% wydalane jest w postaci metabolitów. Do metabolitów obecnych w moczu należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny oraz hydroksywareniklina. W krwi krążącej wareniklina występuje w 91% w postaci niezmienionej. Do metabolitów obecnych w krwi krążącej należy N-karbamoiloglukuronid warenikliny i N-glukozylowareniklina.

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 leków.

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.

Młodzież: Gdy pojedynczą dawkę wardenikliny wynoszącą 0,5 mg i 1 mg podano 22 osobom w wieku od 12 do 17 lat, farmakokinetyka leku 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).

Jak wykazują badania *in vitro*, wardeniklina nie hamuje aktywności enzymów wchodzących w skład układu cytochromu P450 ($IC_{50} > 6400$ ng/ml). Przebadanymi enzymami układu cytochromu P450 były: 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 wchodzących w skład układu cytochromu P450. Jest zatem mało prawdopodobne, aby wardeniklina zmieniała farmakokinetykę związków, w których metabolizmie główną rolę odgrywiają enzymy układu cytochromu P450.

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 obniżenie 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 uzależniającego wardenikliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogole
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania przeznaczone do stosowania we wstępnej fazie leczenia

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

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

Blistry Aclar / PVC zamknięte folią aluminiową, jeden przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg i drugi przezroczysty blister zawierający tabletki powlekane 28 x 1 mg w zewnętrznym opakowaniu tekturowym uszczelnionym na gorąco.

Opakowania przeznaczone do kontynuacji leczenia

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

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

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 0,5 mg.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak 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/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007
EU/1/06/360/001

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

26/09/2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/12/2009