

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CHAMPIX 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,5 mg βαρενικλίνης (ως τρυγικό οξύ).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 4 mm x 8 mm

Λευκά, αμφίκυρτα δισκία σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένα τα στοιχεία “Pfizer” στη μία πλευρά και “CHX 0.5” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CHAMPIX ενδείκνυται για τη διακοπή του καπνίσματος σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg βαρενικλίνης δύο φορές την ημέρα μετά από τιτλοποίηση διάρκειας 1 εβδομάδας, ως εξής:

Ημέρες 1 – 3:	0,5 mg μία φορά την ημέρα
Ημέρες 4 – 7:	0,5 mg δύο φορές την ημέρα
Ημέρα 8 – Ολοκλήρωση θεραπείας:	1 mg δύο φορές την ημέρα

Ο ασθενής θα πρέπει να ορίσει μία ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος. Η χορήγηση του CHAMPIX θα πρέπει να αρχίζει συνήθως 1-2 εβδομάδες πριν από αυτήν την ημερομηνία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με CHAMPIX για 12 εβδομάδες.

Στους ασθενείς που έχουν διακόψει με επιτυχία το κάπνισμα μετά το πέρας των 12 εβδομάδων, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενός επιπλέον κύκλου θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων κατά τη διάρκεια του οποίου θα λαμβάνουν CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα για τη διατήρηση της αποχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξεταστεί η πρακτική σταδιακής προσέγγισης στη διακοπή του καπνίσματος με το CHAMPIX, για τους ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν είναι πρόθυμοι να διακόψουν απότομα το κάπνισμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να μειώσουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας και να το διακόψουν έως το τέλος αυτής της περιόδου θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει, στη συνέχεια, να συνεχίσουν να λαμβάνουν CHAMPIX για 12 επιπλέον εβδομάδες, για συνολικό διάστημα 24 εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς που θέλουν να διακόψουν το κάπνισμα και οι οποίοι δεν το πέτυχαν κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με CHAMPIX ή που υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία, ενδέχεται να ωφεληθούν από άλλη μία προσπάθεια διακοπής με χρήση του CHAMPIX (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του CHAMPIX είναι δυνατή η προσωρινή ή η οριστική μείωση της δόσης στο 0,5 mg δύο φορές την ημέρα.

Κατά τη θεραπεία για την διακοπή του καπνίσματος, ο κίνδυνος υποτροπής είναι αυξημένος την περίοδο αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω του ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την κατάσταση των νεφρών ενός ηλικιωμένου ασθενούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπιου (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/λεπτό και ≤ 80 ml/λεπτό) έως μετρίου βαθμού (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/λεπτό και ≤ 50 ml/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία.

Στους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι παρουσιάζουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 1 mg μία φορά την ημέρα.

Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), η συνιστώμενη δόση του CHAMPIX είναι 1 mg μία φορά την ημέρα. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίσει από το 0,5 mg μία φορά την ημέρα για τις 3 πρώτες ημέρες και στη συνέχεια να αυξηθεί σε 1 mg μία φορά την ημέρα. Λόγω ανεπαρκούς κλινικής εμπειρίας με το CHAMPIX σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, δε συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το CHAMPIX δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς, επειδή η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το CHAMPIX προορίζεται για χρήση από του στόματος και τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Το CHAMPIX μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση της διακοπής του καπνίσματος

Μεταβολές στη φυσιολογία ως αποτέλεσμα της διακοπής του καπνίσματος, με ή χωρίς θεραπεία με CHAMPIX, μπορεί να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων, για τα οποία μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δοσολογίας (παραδείγματα περιλαμβάνουν τη θεοφυλλίνη, τη βαρφαρίνη και την ινσουλίνη). Καθώς το κάπνισμα επάγει το CYP1A2, η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων των υποστρωμάτων του CYP1A2 στο πλάσμα.

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Μεταβολές στη συμπεριφορά ή τη σκέψη, άγχος, ψύχωση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, επιθετική συμπεριφορά, κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά, και απόπειρες αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα με CHAMPIX, σύμφωνα με την εμπειρία του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά.

Διεξήχθη μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό και εικονικό φάρμακο μελέτη, προκειμένου να συγκριθεί ο κίνδυνος σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβαμάτων σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος με βαρενικλίνη, βουπροπιόνη, επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο σημείο των νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών που είχαν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Η χρήση της βαρενικλίνης σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1 **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες – Μελέτη σε Άτομα με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής**).

Η καταθλιπτική διάθεση, σπανίως συμπεριλαμβανόμενων του αυτοκτονικού ιδεασμού και της απόπειρας αυτοκτονίας, μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα του συνδρόμου στέρησης της νικοτίνης.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανή εμφάνιση σοβαρών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που επιχειρούν να σταματήσουν το κάπνισμα με ή χωρίς θεραπεία. Εάν παρουσιαστούν σοβαρά νευροψυχιατρικά συμπτώματα κατά τη θεραπεία με βαρενικλίνη, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν αμέσως τη βαρενικλίνη και να επικοινωνήσουν με έναν επαγγελματία υγείας για επαναξιολόγηση της θεραπείας.

Ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών

Η διακοπή του καπνίσματος, με ή χωρίς φαρμακευτική θεραπεία, έχει συσχετιστεί με επιδείνωση υποκείμενων ψυχιατρικών νόσων (π.χ. κατάθλιψη).

Μελέτες διακοπής του καπνίσματος με το CHAMPIX έχουν παράσχει δεδομένα για ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια κλινική δοκιμή διακοπής του καπνίσματος, νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, ανεξάρτητα από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται αναλόγως.

Σπασμοί

Σε κλινικές δοκιμές και σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν υπάρξει αναφορές σπασμών σε ασθενείς που λάμβαναν CHAMPIX, με ή χωρίς ιστορικό σπασμών. Το CHAMPIX θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών ή άλλων καταστάσεων που πιθανόν να μειώνουν τον ουδό πρόκλησης σπασμών.

Διακοπή θεραπείας

Στο τέλος της θεραπείας, η διακοπή του CHAMPIX συσχετίστηκε με αυξημένη ευερεθιστότητα, παρόρμηση για κάπνισμα, κατάθλιψη και/ή αϋπνία σε ποσοστό μέχρι και 3% των ασθενών. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή αναλόγως και να συζητά ή να εξετάζει την ανάγκη για βαθμιαία μείωση της δόσης.

Καρδιαγγειακά συμβλήματα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν CHAMPIX θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να ενημερώνουν τον ιατρό τους για την εμφάνιση νέων ή την επιδείνωση καρδιαγγειακών συμπτωμάτων και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. παράγραφο 5.1).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοιδήματος σε ασθενείς που λάμβαναν βαρενικλίνη. Κλινικά συμπτώματα συμπεριελάμβαναν οίδημα προσώπου, στόματος (γλώσσα, χείλη και ούλα), λαιμού (φάρυγγας και λάρυγγας) και άκρων. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές αγγειοιδήματος απειλητικού για τη ζωή, το οποίο έχρηζε επείγουσας ιατρικής φροντίδας λόγω αναπνευστικής καταστολής. Ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να διακόψουν την θεραπεία με βαρενικλίνη και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν επαγγελματία υγείας.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν επίσης υπάρξει σπάνιες, αλλά σοβαρές, αναφορές δερματικών αντιδράσεων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και του Πολύμορφου Ερυθήματος, σε ασθενείς που λάμβαναν βαρενικλίνη. Καθώς αυτές οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν την θεραπεία στο πρώτο σημείο εξανθήματος ή δερματικής αντίδρασης και να επικοινωνήσουν αμέσως με ένα επαγγελματία υγείας.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με βάση τα χαρακτηριστικά της βαρενικλίνης και την έως τώρα κλινική εμπειρία, το CHAMPIX δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας του CHAMPIX ή των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που αναφέρονται παρακάτω.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη είναι απίθανο να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική ουσιών που μεταβολίζονται πρωτίστως από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Επιπροσθέτως, εφόσον ο μεταβολισμός της βαρενικλίνης αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% της κάθαρσής της, οι δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το σύστημα κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης (βλ. παράγραφο 5.2) και, επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του CHAMPIX.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη δεν αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφοράς του ανθρώπινου νεφρού σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Επομένως, δραστικές ουσίες που αποβάλλονται μέσω νεφρικής απέκκρισης (π.χ. μετορμίνη - βλ. παρακάτω) είναι απίθανο να επηρεαστούν από τη βαρενικλίνη.

Μετορμίνη

Η βαρενικλίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μετορμίνης. Η μετορμίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης.

Σιμετιδίνη

Η συγχορήγηση της σιμετιδίνης με τη βαρενικλίνη αύξησε τη συστηματική έκθεση της βαρενικλίνης κατά 29% λόγω μείωσης της νεφρικής κάθαρσης της βαρενικλίνης. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας, λόγω της συγχορήγησης σιμετιδίνης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση σιμετιδίνης και βαρενικλίνης.

Διγοξίνη

Η βαρενικλίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Βαρφαρίνη

Η βαρενικλίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης. Ο χρόνος προθρομβίνης (INR) δεν επηρεάστηκε από τη βαρενικλίνη. Η ίδια η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλκοόλ

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την όποια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ αλκοόλ και βαρενικλίνης. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αυξημένη τοξική επίδραση του οινοπνεύματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με βαρενικλίνη. Δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτών των περιστατικών και της χρήσης βαρενικλίνης.

Χρήση με άλλες θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος

Βουπροπιόνη

Η βαρενικλίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Θεραπεία υποκατάστατων νικοτίνης (NRT)

Όταν συγχορηγήθηκε βαρενικλίνη και διαδερμική NRT σε καπνιστές για 12 ημέρες, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης (διάμεση τιμή 2,6 mmHg) σε μέτρηση που έγινε την τελευταία ημέρα της μελέτης. Σε αυτήν τη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, κεφαλαλγίας, εμέτου, ζάλης, δυσπεψίας και κόπωσης ήταν μεγαλύτερη κατά τη χορήγηση του συνδυασμού από ότι κατά τη χορήγηση NRT μόνο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες διακοπής του καπνίσματος δεν έχουν μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών δεν κατέδειξαν δυσπλασική ή εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα, από τη χρήση της βαρενικλίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ.παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της βαρενικλίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βαρενικλίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η απόφαση να συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή να συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με CHAMPIX θα πρέπει να λαμβάνεται αφού εξεταστεί το όφελος του θηλασμού για το βρέφος, καθώς και το όφελος της θεραπείας με CHAMPIX για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της βαρενικλίνης στη γονιμότητα.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν απέδειξαν κίνδυνο για τους ανθρώπους βασιζόμενα σε συνήθεις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CHAMPIX ενδέχεται να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το CHAMPIX ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και παροδική απώλεια συνείδησης και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα και να μην παίρνουν μέρος σε άλλες ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να διαπιστωθεί εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η διακοπή του καπνίσματος, με ή χωρίς θεραπεία, σχετίζεται με διάφορα συμπτώματα. Για παράδειγμα, αίσθημα δυσφορίας ή καταθλιπτική διάθεση, αϋπνία, ευερεθιστότητα, απογοήτευση ή οργή, άγχος, δυσκολία στη συγκέντρωση, ανησυχία, μειωμένος καρδιακός ρυθμός, αύξηση της όρεξης ή του σωματικού βάρους, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα. Δεν έχει γίνει καμία προσπάθεια ούτε στα πλαίσια του σχεδιασμού, αλλά ούτε και στα πλαίσια ανάλυσης των μελετών του CHAMPIX να γίνει διαχωρισμός μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη φαρμακευτική θεραπεία της μελέτης ή αυτών που πιθανόν να σχετίζονται με τα συμπτώματα στέρησης της νικοτίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου βασίζονται στην αξιολόγηση δεδομένων από μελέτες φάσης 2-3 πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και επικαιροποιούνται βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων από 18 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, πριν και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, οι οποίες συμπεριελάμβαναν περίπου 5.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρενικλίνη.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση του 1 mg δυο φορές ημερησίως μετά από αρχική περίοδο τιτλοποίησης, η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν ναυτία (28,6%). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ναυτία εμφανίστηκε στα πρώτα στάδια της περιόδου θεραπείας, ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, και σπάνια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκλήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από ότι κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$)). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	ΡΙνοφαρυγγίτιδα
Συχνές	Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα
Όχι συχνές	Μυκητίαση, ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο, όρεξη μειωμένη, όρεξη αυξημένη
Όχι συχνές	Υπεργλυκαιμία
Σπάνιες	Σακχαρώδης διαβήτης, πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Διαταραγμένα όνειρα, αϋπνία
Όχι συχνές	Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετικότητα, αντίδραση πανικού, σκέψη μη φυσιολογική, ανησυχία, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, κατάθλιψη*, άγχος*, ψευδαισθήσεις*, γενετήσια ορμή αυξημένη, γενετήσια ορμή μειωμένη
Σπάνιες	Ψύχωση, υπνοβασία, μη φυσιολογική συμπεριφορά, δυσφορία, βραδυφρενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Υπνηλία, ζάλη, δυσγευσία
Όχι συχνές	Σπασμός, τρόμος, λήθαργος, υπαισθησία
Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπέρτονία, δυσαρθρία, μη φυσιολογικός συντονισμός, υπογευσία, διαταραχή του κερκαδικού ρυθμού του ύπνου
Μη γνωστές	Παροδική απώλεια συνείδησης
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού
Σπάνιες	Σκότωμα, δυσχρωματισμός του σκληρού, μυδρίαση, φωτοφοβία, μυωπία, δακρύρροια αυξημένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, καρδιακός ρυθμός αυξημένος
Σπάνιες	Κολπική μαρμαρυγή, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, έπαρμα T εύρος μειωμένο
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αρτηριακή πίεση αυξημένη, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια, βήχας

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Όχι συχνές	Φλεγμονή ανώτερων αναπνευστικών οδών, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, δυσφωνία, αλλεργική ρινίτιδα, ερεθισμός του λαιμού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών, ρινόρροια
Σπάνιες	Άλγος λάρυγγα, ρογχαλητό
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, οδονταλγία, δυσπεψία, μετεωρισμός, ξηροστομία
Όχι συχνές	Αιματοχεσία, γαστρίτιδα, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, ερυγή, αφθώδης στοματίτιδα, άλγος των ούλων
Σπάνιες	Αιματέμεση, μη φυσιολογικά κόπρανα, γλώσσα επίχρυστη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές	Ερύθημα, ακμή, υπεριδρωσία, νυκτερινοί ιδρώτες
Σπάνιες	Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και του Πολύμορφου Ερυθήματος, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Σπάνιες	Δυσκαμψία άρθρωσης, χονδρίτιδα πλευρού
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Συχνουρία, νυκτουρία
Σπάνιες	Γλυκοζουρία, πολουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Μηνορραγία
Σπάνιες	Κολπικό έκκριμα, σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Θωρακικό άλγος, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακική δυσφορία, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας
Σπάνιες	Αίσθηση ψυχρού, κύστη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
Σπάνιες	Ανάλυση σπέρματος μη φυσιολογική, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, ασβέστιο αίματος μειωμένο
* Οι συχνότερες έχουν εκτιμηθεί από μία μελέτη παρακολούθησης ομάδων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος	

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται η λήψη καθιερωμένων υποστηρικτικών μέτρων, ανάλογα με τις ανάγκες.

Έχειδειχθεί ότι η βαρενικλίνη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει εμπειρία από αιμοκάθαρση μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, Φάρμακα για την αντιμετώπιση (διαταραχών) της εξάρτησης, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την εξάρτηση από τη νικοτίνη, κωδικός ATC: N07BA03

Μηχανισμός δράσης

Η βαρενικλίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους α4β2 νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης, όπου δρα ως μερικός αγωνιστής - μία ουσία που παρουσιάζει, αφενός, δράση αγωνιστή με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και, αφετέρου, δράση ανταγωνιστή παρουσία της νικοτίνης.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες *in vitro* και νευροχημικές μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι η βαρενικλίνη συνδέεται με τους α4β2 νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης και διεγείρει την επιτελούμενη μέσω υποδοχέων δράση, αλλά σε σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο από τη νικοτίνη. Η νικοτίνη ανταγωνίζεται για την ίδια θέση πρόσδεσης με τους ανθρώπινους α4β2 νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης (nAChR), για την οποία η βαρενικλίνη παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια. Επομένως, η βαρενικλίνη μπορεί να αναστείλει αποτελεσματικά την ικανότητα της νικοτίνης να ενεργοποιεί πλήρως τους α4β2 υποδοχείς και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, το νευρωνικό μηχανισμό που υποκρύπτεται κάτω από την ενίσχυση και την επιβράβευση που βιώνει κανείς όταν καπνίζει. Η βαρενικλίνη παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα και συνδέεται ισχυρότερα με τον α4β2 υπότυπο του υποδοχέα ($K_i=0,15$ nM), από ότι με άλλους κοινούς νικοτινικούς υποδοχείς (α3β4 $K_i=84$ nM, α7 $K_i=620$ nM, α1βγδ $K_i=3.400$ nM) ή μη νικοτινικούς υποδοχείς και μεταφορείς ($K_i > 1\mu\text{M}$, εκτός των 5-HT3 υποδοχέων: $K_i=350$ nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX στη διακοπή του καπνίσματος είναι συνέπεια της δράσης της βαρενικλίνης ως μερικού αγωνιστή στον α4β2 νικοτινικό υποδοχέα, όπου η πρόσδεσή της προκαλεί επίδραση επαρκή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της έντονης επιθυμίας για κάπνισμα και της στέρησης (δράση αγωνιστή), έχοντας παράλληλα ως αποτέλεσμα μία μείωση της επίδρασης του καπνίσματος ως προς την επιβράβευση και την ενίσχυση, μέσω της παρεμπόδισης της σύνδεσης της νικοτίνης στους α4β2 υποδοχείς (δράση ανταγωνιστή).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι θεραπείες διακοπής του καπνίσματος είναι πιθανότερο να επιτύχουν σε ασθενείς που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα και λαμβάνουν επιπλέον συμβουλές και υποστήριξη.

Η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX στη διακοπή του καπνίσματος προσδιορίστηκε σε 3 κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν χρόνιους καπνιστές τσιγάρων (≥ 10 τσιγάρα ημερησίως). Δύο χιλιάδες εξακόσιοι δεκαεννέα (2.619) ασθενείς έλαβαν CHAMPIX 1 mg BID (το οποίο τιτλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας), 669 ασθενείς έλαβαν βουπροπιόνη 150 mg BID (η οποία επίσης τιτλοποιήθηκε) και 684 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Συγκριτικές κλινικές μελέτες

Σε δύο πανομοιότυπες διπλά-τυφλές κλινικές δοκιμές έγινε προοπτική σύγκριση της αποτελεσματικότητας του CHAMPIX (1 mg δύο φορές την ημέρα), της βουπροπιόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (150 mg δύο φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου στη διακοπή του καπνίσματος. Σε αυτές τις μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων.

Το κύριο τελικό σημείο των δύο μελετών ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποσοστό συνεχούς διακοπής του καπνίσματος για 4 εβδομάδες (4W-CQR) από την εβδομάδα 9 έως και την εβδομάδα 12. Το κύριο τελικό σημείο για το CHAMPIX έδειξε την ανωτερότητά του από στατιστικής πλευράς έναντι της βουπροπιόνης και του εικονικού φαρμάκου.

Μετά τη φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων, ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) κατά την εβδομάδα 52. Ως CA ορίστηκε το ποσοστό όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και δεν κάπνισαν (ούτε μία ρουφηξιά από ένα τσιγάρο) από την Εβδομάδα 9 έως και την Εβδομάδα 52, ενώ η μέτρηση του εκπνεόμενου CO δεν ήταν > 10 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm).

Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρεται το 4W-CQR (εβδομάδες 9 έως και 12) και το ποσοστό CA (εβδομάδες 9 έως και 52) από τις μελέτες 1 και 2:

	Μελέτη 1 (n=1022)		Μελέτη 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA Εβδ. 9-52	4W CQR	CA Εβδ. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Βουπροπιόνη	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Εικονικό φάρμακο	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) CHAMPIX έναντι εικονικού φαρμάκου	3,91 $p < 0,0001$	3,13 $p < 0,0001$	3,85 $p < 0,0001$	2,66 $p < 0,0001$
Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) CHAMPIX έναντι βουπροπιόνης	1,96 $p < 0,0001$	1,45 $p = 0,0640$	1,89 $p < 0,0001$	1,72 $p = 0,0062$

Αναφερθείσα από τους ασθενείς έντονη επιθυμία για κάπνισμα, συμπτώματα στέρησης και ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος

Κατά τη διάρκεια της δραστικής θεραπείας, τόσο στη Μελέτη 1 όσο και στη Μελέτη 2, η έντονη επιθυμία και τα συμπτώματα στέρησης μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο CHAMPIX σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, το CHAMPIX μείωσε σημαντικά την ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος, που μπορεί να διαιωνίσει την καπνιστική συμπεριφορά σε ασθενείς που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας φάσης παρακολούθησης άνευ θεραπείας δε μετρήθηκε η επίδραση της βαρενικλίνης στην έντονη επιθυμία για κάπνισμα, τα συμπτώματα στέρησης και την ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος.

Μελέτη διατήρησης της αποχής

Στην τρίτη μελέτη, αξιολογήθηκε το όφελος μίας επιπλέον θεραπείας με CHAMPIX διάρκειας 12 εβδομάδων στη διατήρηση της αποχής. Σε αυτήν τη μελέτη, οι ασθενείς (n=1.927), έλαβαν ανοιχτή θεραπεία με CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα έως την Εβδομάδα 12, στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε

CHAMPIX (1 mg δύο φορές την ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για ακόμη 12 εβδομάδες σε συνολική διάρκεια μελέτης 52 εβδομάδων.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του CO ποσοστό συνεχούς αποχής από την εβδομάδα 13 έως και την εβδομάδα 24 στη διπλά-τυφλή φάση θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) για το διάστημα από την εβδομάδα 13 έως και την εβδομάδα 52.

Αυτή η μελέτη έδειξε το όφελος μίας επιπρόσθετης θεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων με CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα στη διατήρηση της διακοπής του καπνίσματος έναντι του εικονικού φαρμάκου: η ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά το CA διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 52. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=602	Εικονικό φάρμακο n=604	Διαφορά (95% CI)	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)
CA* Εβδ. 13-24	70,6%	49,8%	20.8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* Εβδ. 13-52	44,0%	37,1%	6.9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Υπάρχει προς το παρόν περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση του CHAMPIX μεταξύ των ατόμων της μαύρης φυλής, ώστε να προσδιοριστεί η κλινική αποτελεσματικότητα.

Ευέλικτη ημερομηνία διακοπής μεταξύ των εβδομάδων 1 και 5

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βαρενικλίνης έχει αξιολογηθεί σε καπνιστές που είχαν την ευελιξία να διακόψουν το κάπνισμα μεταξύ των εβδομάδων 1 και 5 της θεραπείας. Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και ακολούθησαν μία περίοδο παρακολούθησης, άνευ θεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (CQR) (εβδομάδες 9-12) για τη βαρενικλίνη και το εικονικό φάρμακο ήταν 53,9% και 19,4%, αντίστοιχα (διαφορά=34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%) και το CA για τις εβδομάδες 9-24 ήταν 35,2% (βαρενικλίνη) έναντι 12,7% (εικονικό φάρμακο) (διαφορά=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Οι ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν έχουν τη δυνατότητα να ορίσουν μία ημερομηνία-στόχο διακοπής εντός των εβδομάδων 1-2, μπορεί να τους δοθεί η δυνατότητα να ξεκινήσουν τη θεραπεία και μετά να επιλέξουν τη δική τους ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος εντός 5 εβδομάδων.

Μελέτη σε ασθενείς που επαναυποβλήθηκαν σε θεραπεία με CHAMPIX:

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 494 ασθενών, οι οποίοι είχαν κάνει μία προηγούμενη προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος με CHAMPIX και είτε δεν πέτυχαν να το διακόψουν είτε υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία. Τα άτομα που εμφάνισαν κάποια ανησυχητική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας αποκλείστηκαν. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε CHAMPIX 1 mg δύο φορές ημερησίως (n=249) ή εικονικό φάρμακο (n=245) για 12 εβδομάδες θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηθηκαν για 40 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν λάβει CHAMPIX σε μία προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος στο παρελθόν (με ελάχιστη συνολική διάρκεια θεραπείας τις δύο εβδομάδες), τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από την ένταξή τους στη μελέτη και κάπνιζαν για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν CHAMPIX είχαν επιβεβαιωμένο μέσω του CO ανώτερο ποσοστό αποχής κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9 έως και 12 και από τις εβδομάδες 9 έως και 52, σε σύγκριση με

τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=249	Εικονικό φάρμακο n=245	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), τιμή p
CA* Εβδ. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55) p<0,0001
CA* Εβδ. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41) p<0,0001

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Σταδιακή προσέγγιση στη διακοπή του καπνίσματος

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 52 εβδομάδων, 1.510 ατόμων που δεν μπορούσαν ή δεν ήταν πρόθυμα να διακόψουν το κάπνισμα σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων, αλλά ήταν πρόθυμα να μειώσουν σταδιακά το κάπνισμά τους σε διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη διακοπή. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα (n=760) είτε σε εικονικό φάρμακο (n=750) για 24 εβδομάδες και παρακολυθήθηκαν μετά από τη θεραπεία έως την εβδομάδα 52. Τα άτομα έλαβαν οδηγία να μειώσουν τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν κατά τουλάχιστον 50 τοις εκατό έως το τέλος των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας, ακολουθούμενη από περαιτέρω μείωση 50 τοις εκατό από την εβδομάδα τέσσερα έως την εβδομάδα οχτώ της θεραπείας, με στόχο την επίτευξη πλήρους αποχής έως τις 12 εβδομάδες. Μετά την αρχική φάση μείωσης των 12 εβδομάδων, τα άτομα συνέχισαν τη θεραπεία για άλλες 12 εβδομάδες. Τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με CHAMPIX είχαν σημαντικά υψηλότερο Ποσοστό Συνεχούς Αποχής συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα κύρια αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=760	Εικονικό φάρμακο n=750	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), τιμή p
CA* Εβδ. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
CA* Εβδ. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Το προφίλ ασφάλειας του CHAMPIX σε αυτή τη μελέτη ήταν συνεπές με τις μελέτες πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Άτομα με καρδιαγγειακή νόσο

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε άτομα με σταθερή, καρδιαγγειακή νόσο (εκτός ή επιπλέον της υπέρτασης), η οποία είχε διαγνωσθεί για περισσότερο από 2 μήνες. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν CHAMPIX 1 mg δύο φορές ημερησίως (n=353) ή εικονικό φάρμακο (n=350), για 12 εβδομάδες και ακολούθως παρακολυθήθηκαν για 40 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (CQR) για τη βαρενικλίνη και για το εικονικό φάρμακο ήταν 47,3% και 14,3% αντίστοιχα και το CA για τις εβδομάδες 9-52 ήταν 19,8% (βαρενικλίνη) έναντι 7,4% (εικονικό φάρμακο).

Θάνατοι και σοβαρά καρδιαγγειακά συμβλήματα αξιολογήθηκαν από μία επιτροπή που δεν γνώριζε την χορηγούμενη θεραπεία (blinded committee). Τα παρακάτω αξιολογηθέντα συμβλήματα

εκδηλώθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ σε καθεμία από τις θεραπευτικές ομάδες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ή σε μία περίοδο 30 ημερών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας): μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,1% έναντι 0,3% για το CHAMPIX και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και εισαγωγή σε νοσοκομείο για στηθάγχη (0,6% έναντι 1,1%). Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης χωρίς θεραπεία έως 52 εβδομάδες, τα αξιολογηθέντα συμβάματα συμπεριέλαβαν την ανάγκη για στεφανιαία επαναγγείωση (2,0% έναντι 0,6%), την εισαγωγή σε νοσοκομείο για στηθάγχη (1,7% έναντι 1,1%) και τη νέα διάγνωση περιφερικής αγγειακής νόσου (PVD) ή την εισαγωγή για διαδικασία σχετική με PVD (1,4% έναντι 0,6%). Κάποιοι ασθενείς για τους οποίους απαιτείτο στεφανιαία επαναγγείωση, υπέστησαν τη διαδικασία ως μέρος της αντιμετώπισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και εισαγωγής σε νοσοκομείο για στηθάγχη. Καρδιαγγειακός θάνατος συνέβη στο 0,3% των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους με CHAMPIX και στο 0,6% των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους με εικονικό φάρμακο, κατά τη διάρκεια της μελέτης των 52 εβδομάδων.

Μία μετα-ανάλυση 15 κλινικών δοκιμών, με θεραπεία διάρκειας ≥ 12 εβδομάδων, που περιελάμβανε 7.002 ασθενείς (4.190 σε CHAMPIX, 2.812 σε εικονικό φάρμακο), πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει συστηματικά την καρδιαγγειακή ασφάλεια του CHAMPIX. Η μελέτη σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο, που περιγράφεται παραπάνω συμπεριελήφθηκε στη μετα-ανάλυση.

Η κύρια ανάλυση της καρδιαγγειακής ασφάλειας περιελάμβανε την εμφάνιση και το χρόνο εμφάνισης ενός σύνθετου τελικού σημείου των Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων, που ορίζονται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα συμβάματα αυτά που συμπεριλήφθησαν στο τελικό σημείο επιβεβαιώθηκαν από μία, ανεξάρτητη επιτροπή που δε γνώριζε την ενεργή θεραπεία (blinded committee). Συνολικά, ένας μικρός αριθμός Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση (CHAMPIX 7 [0,17%], εικονικό φάρμακο 2 [0,07%]). Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων εμφανίστηκαν έως και 30 ημέρες μετά τη θεραπεία (CHAMPIX 13 [0,31%], εικονικό φάρμακο 6 [0,21%]).

Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η έκθεση στο CHAMPIX είχε ως αποτέλεσμα μία αναλογία κινδύνου για Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά Συμβάματα της τάξεως του 2,83 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,76 έως 10,55, $p=0,12$) σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 1,95 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,79 έως 4,82, $p=0,15$) σε ασθενείς έως 30 ημέρες μετά τη θεραπεία. Τα παραπάνω είναι ισοδύναμα με μία κατ' εκτίμηση αύξηση των Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων κατά 6,5 και των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων κατά 6,3 ανά 1.000 ασθενείς – έτη, ανάλογα με την έκθεση. Η αναλογία κινδύνου για Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά Συμβάματα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου επιπλέον του καπνίσματος σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου εκτός του καπνίσματος. Στη μετα-ανάλυση, υπήρξαν παρόμοια ποσοστά θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας (CHAMPIX 6 [0,14%], εικονικό φάρμακο 7 [0,25%]) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (CHAMPIX 2 [0,05%], εικονικό φάρμακο 2 [0,07%]) στις ομάδες που λάμβαναν CHAMPIX έναντι αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής

Η καρδιαγγειακή (ΚΑ) ασφάλεια του CHAMPIX αξιολογήθηκε στη Μελέτη σε Ασθενείς με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής (αρχική μελέτη: βλ. παράγραφο 5.1 – *Νευροψυχιατρική ασφάλεια*) και στην επέκτασή της χωρίς θεραπεία, τη Μελέτη Αξιολόγησης Καρδιαγγειακής Ασφάλειας, στην οποία εντάχθηκαν 4595 ασθενείς από τους 6293, οι οποίοι ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη ($N=8058$) και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52. Από όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην αρχική μελέτη, 1749 (21,7%) είχαν μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο και 644 (8,0%) είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως καθορίστηκε από τη βαθμολογία κατά Framingham.

Το κύριο τελικό σημείο καρδιαγγειακής ασφάλειας ήταν ο χρόνος έως την εμφάνιση μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (major adverse cardiovascular event, MACE), το οποίο ορίζεται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι θάνατοι και τα καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκαν από μια ανεξάρτητη επιτροπή που δεν γνώριζε την ενεργή θεραπεία (blinded committee).

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την επίπτωση των Μεζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβμάτων (MACE) και τις Αναλογίες Κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου για όλες τις ομάδες θεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αθροιστικά για τη θεραπεία και έως 30 ημέρες μετά από αυτήν και έως το τέλος της μελέτης.

	CHAMPIX N=2016	Βουπροπιόνη N=2006	NRT N=2022	Εικονικό φάρμακο N=2014
<i>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 30 ημέρες μετά από αυτήν</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Έως το τέλος της μελέτης</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Η χρήση του CHAMPIX, της βουπροπιόνης και της NRT δεν σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβμάτων σε καπνιστές που έλαβαν θεραπεία επί έως και 12 εβδομάδες και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για έως 1 έτος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, παρόλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς μια συσχέτιση εξαιτίας του σχετικά μικρού αριθμού των συνολικών συμβμάτων.

Ασθενείς με ήπια-μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του CHAMPIX (1 mg δύο φορές ημερησίως) για διακοπή καπνίσματος σε ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ, καταδείχτηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή. Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια ακολούθησαν μία περίοδο παρακολούθησης ακολουθούμενη από φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (4W CQR) από την εβδομάδα 9 έως 12 και ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 52. Το προφίλ ασφαλείας της βαρενικλίνης, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ασφάλειας, ήταν συγκρίσιμο με αυτό που έχει αναφερθεί σε άλλες κλινικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα για το 4W CQR (εβδομάδες 9 έως 12) και το ποσοστό CA (εβδομάδες 9 έως 52) αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

	4W CQR (Εβδ. 9-12)	CA Εβδ. 9-52
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Εικονικό φάρμακο, (n = 251)	8,8%	5,6%
Λόγος πιθανοτήτων (CHAMPIX έναντι εικονικού φαρμάκου)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Μελέτη σε άτομα με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Η αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης επιβεβαιώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 525 ατόμων με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής τα τελευταία δύο έτη ή υπό σταθερή θεραπεία. Τα ποσοστά διακοπής σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν στον γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό συνεχούς αποχής μεταξύ των εβδομάδων 9-12 ήταν 35,9% στην ομάδα υπό θεραπεία με βαρενικλίνη έναντι 15,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) και μεταξύ των εβδομάδων 9-52 ήταν 20,3% έναντι 10,4% αντίστοιχα (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) στα άτομα που λάμβαναν βαρενικλίνη ήταν ναυτία (27,0% έναντι 10,4% για το εικονικό φάρμακο), κεφαλαλγία (16,8% έναντι 11,2%), διαταραγμένα όνειρα (11,3% έναντι 8,2%), αϋπνία (10,9% έναντι 4,8%) και ευερεθιστότητα (10,9% έναντι 8,2%). Οι ψυχιατρικές κλίμακες δεν κατέδειξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων βαρενικλίνης και εικονικού φαρμάκου, ούτε συνολική επιδείνωση της κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε καμία από τις δύο ομάδες.

Μελέτη σε άτομα με σταθερή σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή

Η ασφάλεια και η ανοχή της βαρενικλίνης αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή μελέτη με 128 συμμετέχοντες καπνιστές, με σταθερή σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή υπό αντιψυχωσική θεραπεία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε βαρενικλίνη (1 mg δύο φορές ημερησίως) ή σε εικονικό φάρμακο, για 12 εβδομάδες, με επιπλέον παρακολούθηση 12 εβδομάδων χωρίς λήψη φαρμάκου.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που λάμβαναν βαρενικλίνη ήταν ναυτία (23,8% έναντι 14,0% του εικονικού φαρμάκου), κεφαλαλγία (10,7% έναντι 18,6% του εικονικού φαρμάκου) και έμετος (10,7% έναντι 9,3% του εικονικού φαρμάκου). Μεταξύ των αναφερόμενων νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η αϋπνία ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας, σε $\geq 5\%$ των ασθενών, σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα της βαρενικλίνης από αυτό του εικονικού φαρμάκου (9,5% έναντι 4,7%).

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση της σχιζοφρένειας σε καμία από τις ομάδες θεραπείας, όπως μετρήθηκε με τις ψυχιατρικές κλίμακες και δεν υπήρχαν συνολικά μεταβολές στα εξωπυραμιδικά σημεία. Στην ομάδα της βαρενικλίνης, σε σύγκριση με αυτή του εικονικού φαρμάκου, μία μεγαλύτερη αναλογία ασθενών ανέφερε αυτοκτονικό ιδεασμό ή συμπεριφορά πριν την ένταξη στην μελέτη (ιστορικό στη διάρκεια ζωής) και μετά το πέρας της περιόδου σε δραστική θεραπεία (στις Ημέρες 33 έως 85, μετά την τελευταία δόση της θεραπείας). Κατά τη διάρκεια της περιόδου σε δραστική θεραπεία, η επίπτωση των σχετιζόμενων με αυτοκτονία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με βαρενικλίνη και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (11 έναντι 9,3% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυτοκτονία στη φάση της δραστικής θεραπείας, σε σύγκριση με τη φάση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ήταν αμετάβλητο στην ομάδα της βαρενικλίνης, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το ποσοστό αυτό ήταν χαμηλότερο στη φάση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρόλο που δεν υπήρξαν αυτοκτονίες, υπήρξε μία απόπειρα αυτοκτονίας ενός ατόμου που λάμβανε θεραπεία με βαρενικλίνη, του οποίου το ιστορικό στη διάρκεια ζωής περιελάμβανε αρκετές, παρόμοιες απόπειρες. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από αυτή τη μοναδική μελέτη διακοπής του καπνίσματος δεν είναι επαρκή ώστε να μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.

Μελέτη για τη Νευροψυχιατρική Ασφάλεια σε Άτομα με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής
Η βαρενικλίνη αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό και εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθηκαν άτομα με ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής (ψυχιατρική κοόρτη, N=4074) και άτομα χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής (μη ψυχιατρική κοόρτη, N=3984). Άτομα ηλικίας 18-75 ετών, που κάπνιζαν 10 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1:1 να λάβουν βαρενικλίνη 1 mg BID, βουπροπιόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (SR) 150 mg BID, επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης (NRT) 21 mg/ημέρα με βαθμιαία μείωση ή εικονικό φάρμακο, για μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Στη συνέχεια, παρακολούθηθηκαν για άλλες 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο σημείο των ακόλουθων νευροψυχιατρικών (NPS) ανεπιθύμητων ενεργειών: σοβαρά συμβάματα άγχους, κατάθλιψης, μη φυσιολογικής αίσθησης ή εχθρότητας και/ή μέτρια ή σοβαρά συμβάματα διέγερσης, επιθετικότητας, παραληρητικών ιδεών, ψευδαισθήσεων, ιδεασμού ανθρωποκτονίας, μανίας, πανικού, παράνοιας, ψύχωσης, αυτοκτονικού ιδεασμού, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή «επιτυχούς» αυτοκτονίας.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοστά του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά ομάδα θεραπείας, καθώς και οι διαφορές κινδύνου (RD) (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου στη **μη ψυχιατρική κοόρτη**.

Επιπλέον, στον πίνακα παρουσιάζεται το υποσύνολο του σύνθετου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σοβαρής μορφής:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη N=3984			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	990	989	1006	999
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Σύνθετο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ σοβαρής μορφής, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Τα ποσοστά των συμβαμάτων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν χαμηλά σε όλες τις ομάδες θεραπείας και ήταν παρόμοια ή χαμηλότερα για καθεμία από τις δραστικές θεραπείες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η χρήση βαρενικλίνης, βουπροπιόνης και NRT στη μη ψυχιατρική κοόρτη δεν σχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τα 95% CI ήταν χαμηλότερα από μηδέν ή το περιελάμβαναν).

Το ποσοστό των ατόμων με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της σοβαρότητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης χωρίς θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη N=3984			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
	N=990 n (%)	N=989 n (%)	N=1006 n (%)	N=999 n (%)
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Αριθμός αξιολογηθέντων	988	983	996	995
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αριθμός αξιολογηθέντων	807	816	800	805
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	1 (0,1)	0	0
Αυτοκτονικός ιδεασμός	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Υπήρξε μία «επιτυχής» αυτοκτονία, η οποία σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ένα άτομο στη μη ψυχιατρική κοόρτη που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοστά του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά ομάδα θεραπείας, καθώς και οι διαφορές κινδύνου (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου στην **ψυχιατρική κοόρτη**. Παρουσιάζονται επίσης οι ξεχωριστές συνιστώσες του καταληκτικού σημείου.

Επιπλέον, στον πίνακα παρουσιάζεται το υποσύνολο του σύνθετου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σοβαρής μορφής:

	Ψυχιατρική κοόρτη N=4074			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	1026	1017	1016	1015
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Συνιστώσες κύριου καταληκτικού σημείου NPS ΑΕ, n (%):				
Άγχος ^α	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Κατάθλιψη ^α	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Μη φυσιολογική αίσθηση ^α	0	1 (0,1)	0	0
Εχθρότητα ^α	0	0	0	0
Διέγερση ^β	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Επιθετικότητα ^β	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Παραληρητικές ιδέες ^β	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ψευδαισθήσεις ^β	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ιδεασμός ανθρωποκτονίας ^β	0	0	0	0
Μανία ^β	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Πανικός ^β	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Παράνοια ^β	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Ψύχωση ^β	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Αυτοκτονική συμπεριφορά ^β	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός ^β	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
«Επιτυχής» αυτοκτονία ^β	0	0	0	0
Σύνθετο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ σοβαρής μορφής, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, ^αΒαθμός = ΑΕ σοβαρής μορφής, ^βΒαθμός = ΑΕ μέτριας και σοβαρής μορφής, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Σε κάθε ομάδα θεραπείας, αναφέρθηκαν περισσότερα συμβάματα στην ψυχιατρική κοόρτη από ότι στη μη ψυχιατρική κοόρτη και η επίπτωση των συμβαμάτων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν υψηλότερη για καθεμία από τις δραστικές θεραπείες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η χρήση βαρενικλίνης, βουπροπιόνης και NRT στην ψυχιατρική κοόρτη δεν συσχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τα 95% CI περιελάμβαναν το μηδέν).

Στην ψυχιατρική κοόρτη, το ποσοστό των ατόμων με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της σοβαρότητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (C-SSRS) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης χωρίς θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

	Ψυχιατρική κοόρτη N=4074			
	Βαρενικλίνη N=1026 n (%)	Βουπροπιόνη N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Εικονικό φάρμακο N=1015 n (%)
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Αριθμός αξιολογηθέντων	1017	1012	1006	1006
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αριθμός αξιολογηθέντων	833	836	824	791
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Δεν υπήρξε αναφορά «επιτυχών» αυτοκτονιών στην ψυχιατρική κοόρτη.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη στη μελέτη αυτή, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε μελέτες πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Και στις δύο κοόρτες, στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη καταδείχθηκε στατιστική ανωτερότητα στην επιβεβαιωμένη μέσω του CO αποχή, κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9 έως 12 και 9 έως 24, σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βουπροπιόνη, επίθεμα νικοτίνης ή εικονικό φάρμακο (βλ. παρακάτω πίνακα).

Τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη	Ψυχιατρική κοόρτη
CA 9-12 n/N (%)		
Βαρενικλίνη	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Βουπροπιόνη	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Εικονικό φάρμακο	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Συγκρίσεις θεραπειών: Λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) (95% CI), τιμή p		
Βαρενικλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Βουπροπιόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT έναντι εικονικού φαρμάκου	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Βαρενικλίνη έναντι βουπροπιόνης	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Βαρενικλίνη έναντι NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Βαρενικλίνη	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Βουπροπιόνη	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Εικονικό φάρμακο	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Συγκρίσεις θεραπειών: Λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) (95% CI), τιμή p		
Βαρενικλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Βουπροπιόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT έναντι εικονικού φαρμάκου	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Βαρενικλίνη έναντι βουπροπιόνης	1,49 (1,20, 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Βαρενικλίνη έναντι NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008
CA = ποσοστό συνεχούς αποχής, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης		

Νευροψυχιατρική Ασφάλεια: Μετα-αναλύσεις και μελέτες παρατήρησης

Από τις αναλύσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών δεν προέκυψαν αποδείξεις αυξημένου κινδύνου για σοβαρά νευροψυχιατρικά συμβάματα με τη βαρενικλίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, οι ανεξάρτητες μελέτες παρατήρησης δεν έχουν παράσχει υποστηρικτικά στοιχεία για την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβαμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί θεραπεία υποκατάστατων νικοτίνης (NRT) ή βουπροπιόνη.

Διακοπή της θεραπείας

Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 11,4% για τη βαρενικλίνη έναντι 9,7% για το εικονικό φάρμακο. Σε αυτήν την ομάδα, οι συχνότερες διακοπές της θεραπείας για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρενικλίνη ήταν οι εξής: ναυτία (2,7% έναντι 0,6% για το εικονικό φάρμακο), κεφαλαλγία (0,6% έναντι 1,0% για το εικονικό φάρμακο), αϋπνία (1,3% έναντι 1,2% για το εικονικό φάρμακο) και διαταραγμένα όνειρα (0,2% έναντι 0,2% για το εικονικό φάρμακο).

Αναλύσεις κλινικών δοκιμών:

Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών με 1907 συμμετέχοντες ασθενείς (1130 υπό βαρενικλίνη, 777 υπό εικονικό φάρμακο), προκειμένου να αξιολογηθούν ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως αυτά δηλώθηκαν στην κλίμακα αξιολόγησης της βαρύτητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale — C-SSRS). Η εν λόγω μετα-ανάλυση περιελάμβανε μία δοκιμή (N=127) σε ασθενείς με ιστορικό σχιζοφρένειας ή σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής και μια άλλη δοκιμή (N=525) σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν καμία αύξηση στην επίπτωση του αυτοκτονικού ιδεασμού και/ή της αυτοκτονικής συμπεριφοράς στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Από τους 55 ασθενείς που ανέφεραν αυτοκτονικό ιδεασμό ή αυτοκτονική συμπεριφορά, οι 48 (24 υπό βαρενικλίνη, 24 υπό εικονικό φάρμακο) προέρχονταν από τις δύο δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό σχιζοφρένειας/σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής ή κατάθλιψης. Λίγοι ασθενείς ανέφεραν τέτοια συμβάντα στις άλλες τρεις δοκιμές (4 υπό βαρενικλίνη, 3 υπό εικονικό φάρμακο).

Αριθμός Ασθενών και Αναλογία Κινδύνου για τον Αυτοκτονικό Ιδεασμό και/ή την Αυτοκτονική Συμπεριφορά που αναφέρθηκαν στην κλίμακα C-SSRS από μια Μετα-Ανάλυση 5 Κλινικών Δοκιμών Σύγκρισης της Βαρενικλίνης έναντι Εικονικού Φαρμάκου:

	Βαρενικλίνη (N=1130)	Εικονικό φάρμακο (N=777)
Ασθενείς με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Έτη ασθενών έκθεσης	325	217
Αναλογία κινδύνου # (RR, 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Από αυτούς, ένας ασθενής σε κάθε σκέλος θεραπείας ανέφερε αυτοκτονική συμπεριφορά

** Ασθενείς που εκδήλωσαν συμβάντα έως και 30 ημέρες μετά τη θεραπεία, τα % δεν είναι σταθμισμένα ανά μελέτη

RR ποσοστών επίπτωσης ανά 100 έτη ασθενών

Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 18 διπλά τυφλών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, προκειμένου να αξιολογηθεί η νευροψυχιατρική ασφάλεια της βαρενικλίνης. Οι δοκιμές αυτές περιελάμβαναν τις 5 δοκιμές που περιγράφονται παραπάνω, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα C-SSRS και συνολικά 8521 ασθενείς (5072 υπό βαρενικλίνη, 3449 υπό εικονικό φάρμακο), ορισμένοι από τους οποίους είχαν ψυχιατρικές παθήσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια επίπτωση συνδυασμένων νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτός από τις διαταραχές ύπνου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με αναλογία κινδύνου (RR) 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από αυτές τις 18 δοκιμές έδειξαν παρόμοιο ποσοστό επίπτωσης για τις μεμονωμένες κατηγορίες ψυχιατρικών συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τις συχνότερα αναφερόμενες ($\geq 1\%$) κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ψυχιατρική ασφάλεια, εκτός από τις διαταραχές ύπνου.

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών βάσει των συγκεντρωτικών δεδομένων από 18 κλινικές δοκιμές:

	Βαρενικλίνη (N=5072)	Εικονικό φάρμακο (N=3449)
Αγχώδεις διαταραχές και συμπτώματα	253 (5,0)	206 (6,0)
Καταθλιπτικές διαταραχές της διάθεσης	179 (3,5)	108 (3,1)
Διαταραχές της διάθεσης NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = Που δεν Ταξινομούνται Αλλού

Οι αριθμοί (ποσοστά) αντιστοιχούν στον αριθμό των ασθενών που αναφέρουν το συμβάν

Μελέτες παρατήρησης

Τέσσερις μελέτες παρατήρησης, καθεμία από τις οποίες περιελάμβανε από 10.000 έως 30.000 χρήστες βαρενικλίνης στις προσαρμοσμένες αναλύσεις, συνέκριναν τον κίνδυνο σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλείων για νευροψυχιατρικούς λόγους και των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αυτοτραυματισμών, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη, έναντι των ασθενών με συνταγογραφημένη NRT ή βουπροπιόνη. Όλες οι μελέτες ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης και περιελάμβαναν ασθενείς με και χωρίς ψυχιατρικό ιστορικό. Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν στατιστικές μέθοδοι για τον έλεγχο των παραγόντων σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της προτιμητέας τάσης συνταγογράφησης βαρενικλίνης σε ασθενείς με καλύτερη υγεία, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει πιθανότητα συγχυτικής επίδρασης.

Δύο από τις μελέτες κατέδειξαν ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς τον κίνδυνο νοσηλείας για νευροψυχιατρικούς λόγους μεταξύ των χρηστών βερενικλίνης και των χρηστών επιθεμάτων νικοτίνης (αναλογία κινδύνου [HR] 1,14, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,56-2,34 στην πρώτη μελέτη και 0,76, 95% CI: 0,40-1,46 στη δεύτερη μελέτη). Η ισχύς για την ανίχνευση των διαφορών σε αυτές τις δύο μελέτες ήταν περιορισμένη. Η τρίτη μελέτη δεν κατέδειξε καμία διαφορά ως προς τον κίνδυνο εκδήλωσης ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή κατά την εισαγωγή για νοσηλεία, μεταξύ των χρηστών βερενικλίνης και των χρηστών βουπροπιόνης (HR 0,85, 95% CI: 0,55-1,30). Με βάση τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η βουπροπιόνη πιθανόν να σχετίζεται με νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από την τέταρτη μελέτη δεν προέκυψε καμία ένδειξη για υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αυτοτραυματισμών (HR 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) στους ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί βερενικλίνη, συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί NRT. Οι περιπτώσεις διαπιστωμένης αυτοκτονίας ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των τριών μηνών μετά την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής (δύο περιστατικά σε 31.260 χρήστες βαρενικλίνης και έξι περιστατικά σε 81.545 χρήστες NRT).

Μελέτη κοορτών σε εγκυμοσύνη

Σε μια μελέτη κοορτών βάσει πληθυσμού συγκρίθηκαν βρέφη που εκτέθηκαν στο CHAMPIX *in utero* (N=335) με βρέφη τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (N=78.412) και με βρέφη τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που δεν κάπνιζαν (N=806.438). Στη μελέτη αυτή, τα βρέφη που εκτέθηκαν στο CHAMPIX *in utero* είχαν χαμηλότερα ποσοστά συγγενών διαμαρτιών (3,6% έναντι 4,3%), τοκετών νεκρών εμβρύων (0,3% έναντι 0,5%), πρόωρων τοκετών (7,5% έναντι 7,9%), μικρών για την ηλικία κύησης (12,5% έναντι 17,1%) και πρόωρης ρήξης των υμένων (3,6% έναντι 5,4%) σε σύγκριση με τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βαρενικλίνης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 312 ασθενών, ηλικίας 12 έως 19 ετών, οι οποίοι κάπνιζαν, κατά μέσο όρο, τουλάχιστον 5 τσιγάρα την ημέρα, κατά τη διάρκεια των 30 ημερών πριν από τη στρατολόγηση και είχαν βαθμολογία τουλάχιστον 4 στην κλίμακα της εξέτασης Fagerstrom για την εξάρτηση από τη νικοτίνη. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά ηλικία (12–16 ετών και 17–19 ετών) και κατά σωματικό βάρος (≤ 55 kg και > 55 kg). Μετά από τιτλοποίηση διάρκειας δύο εβδομάδων, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη βαρενικλίνης με σωματικό βάρος > 55 kg έλαβαν 1 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα υψηλής δόσης) ή 0,5 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης), ενώ οι ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 55 kg έλαβαν 0,5 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα υψηλής δόσης) ή 0,5 mg μία φορά ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης). Οι

ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια περίοδο άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων, μαζί με συμβουλές κατάλληλες για την ηλικία τους σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ο παρακάτω πίνακας από την παραπάνω παιδιατρική μελέτη παρουσιάζει μια σύγκριση των ποσοστών συνεχούς αποχής (continuous abstinence rates, CAR) από τις εβδομάδες 9–12, όπως επιβεβαιώθηκε με εξέταση κοτινίνης ούρων, για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης στην ομάδα πλήρους ανάλυσης και για τον πληθυσμό ηλικίας 12–17 ετών.

CAR 9-12 (%)	Σύνολο n/N (%)	12 έως 17 ετών n/N (%)
Υψηλή δόση βαρενικλίνης	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Χαμηλή δόση βαρενικλίνης	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Εικονικό φάρμακο	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Συγκρίσεις θεραπειών		
	Λόγος πιθανοτήτων για το CAR 9-12 (95% CI) [τιμή p]	
Υψηλή δόση βαρενικλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Χαμηλή δόση βαρενικλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Αυτή η τιμή p δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική. Οι προκαθορισμένες διαδικασίες στατιστικών ελέγχων διακόπηκαν αφότου η σύγκριση της θεραπείας με βαρενικλίνη υψηλής δόσης έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο στη συνολική μελέτη δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, n = αριθμός ασθενών οι οποίοι, σε κάθε επίσκεψη από τις εβδομάδες 9 έως 12 (συμπεριλαμβανομένης), ανέφεραν ότι δεν κάπνισαν και δεν χρησιμοποίησαν άλλα προϊόντα που περιέχουν νικοτίνη από την τελευταία επίσκεψη της μελέτης/τελευταία επικοινωνία (στην καταγραφή χρήσης νικοτίνης) και σε οποιαδήποτε από αυτές τις επισκέψεις επιβεβαιώθηκε ότι έχουν διακόψει, με βάση την εξέταση κοτινίνης ούρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαρενικλίνης στο πλάσμα παρατηρούνται συνήθως σε διάστημα 3-4 ωρών μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων από το στόμα σε υγιείς εθελοντές, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν σε διάστημα 4 ημερών. Η απορρόφηση είναι κατ' ουσίαν πλήρης, μετά τη χορήγηση από το στόμα και η συστηματική διαθεσιμότητα είναι υψηλή. Η βιοδιαθεσιμότητα της βαρενικλίνης όταν χορηγείται από το στόμα δεν επηρεάζεται από το φαγητό ή την ώρα χορήγησης μέσα στη μέρα.

Κατανομή

Η βαρενικλίνη κατανέμεται στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 415 λίτρα (% συντελεστή διασποράς (CV) = 50) σε συνθήκες σταθερής κατάστασης. Η σύνδεση της βαρενικλίνης με πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή ($\leq 20\%$) και ανεξάρτητη τόσο από την ηλικία όσο και από τη νεφρική λειτουργία. Στα τρωκτικά, η βαρενικλίνη μεταφέρεται μέσω του πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η βαρενικλίνη μεταβολίζεται ελάχιστα καθώς απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα σε ποσοστό 92%, ενώ ποσοστό μικρότερο από 10% απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών. Οι δευτερεύοντες μεταβολίτες στα ούρα περιλαμβάνουν το N-καρβαμυλο-γλυκουρονίδιο βαρενικλίνης και την υδροξυβαρενικλίνη. Στην κυκλοφορία, η βαρενικλίνη περιλαμβάνει σε ποσοστό 91% υλικό σχετιζόμενο με το φάρμακο. Οι δευτερεύοντες κυκλοφορούντες μεταβολίτες περιλαμβάνουν N-καρβαμυλο-γλυκουρονίδιο βαρενικλίνης και N-γλυκοζυλοβαρενικλίνη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η βαρενικλίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 ($IC_{50} > 6.400 \text{ ng/ml}$). Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που δοκιμάστηκε αν αναστέλλονται ήταν τα εξής: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4/5. Επίσης, σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα *in vitro*, αποδείχθηκε ότι η βαρενικλίνη δεν επάγει τη δράση των ενζύμων 1A2 και 3A4 του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η βαρενικλίνη είναι απίθανο να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως από ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της βαρενικλίνης είναι περίπου 24 ώρες. Η νεφρική απέκκριση της βαρενικλίνης επιτυγχάνεται κυρίως δια μέσω σπειραματικής διήθησης παράλληλα με ενεργό σωληναριακή έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού μεταφορέα, OCT2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η βαρενικλίνη παρουσιάζει γραμμική κινητική όταν χορηγείται άπαξ (0,1 έως 3 mg) ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις 1 έως 3 mg/ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία, τη φυλή, το φύλο, τις συνήθειες καπνίσματος ή τη χρήση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως έχει καταδειχθεί σε συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές μελέτες και φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της απουσίας σημαντικού ηπατικού μεταβολισμού, η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης παρέμεινε αμετάβλητη σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $> 50 \text{ ml/λεπτό}$ και $\leq 80 \text{ ml/λεπτό}$). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $\geq 30 \text{ ml/λεπτό}$ και $\leq 50 \text{ ml/λεπτό}$), η έκθεση στη βαρενικλίνη αυξήθηκε κατά 1,5 φορά έναντι των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $> 80 \text{ ml/λεπτό}$). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/λεπτό}$), η έκθεση στη βαρενικλίνη αυξήθηκε κατά 2,1 φορές. Σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD), η βαρενικλίνη απομακρύνθηκε αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ηλικίας 65-75 ετών) είναι παρόμοια με αυτήν σε ενήλικες ασθενείς νεαρότερης ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.2). Όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική άπαξ και πολλαπλών δόσεων βαρενικλίνης έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως και 17 ετών και ήταν περίπου ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος των 0,5 έως 2 mg, το οποίο μελετήθηκε. Οι συνθήκες σταθερής κατάστασης της συστηματικής έκθεσης εφήβων ασθενών σωματικού βάρους $> 55 \text{ kg}$, όπως αξιολογήθηκαν από την AUC (0-24), ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν για τις ίδιες δόσεις, στον ενήλικο πληθυσμό. Όταν χορηγήθηκε 0,5 mg δύο φορές την ημέρα, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης της ημερήσιας έκθεσης της βαρενικλίνης ήταν, κατά μέσο όρο, υψηλότερες (κατά περίπου 40%) σε εφήβους ασθενείς με σωματικό βάρος $\leq 55 \text{ κιλά}$, σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό. Το

CHAMPIX δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς, επειδή η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε αρσενικούς αρουραίους που χορηγήθηκε βαρενικλίνη για 2 έτη, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης του εμβρυϊκού τύπου λιπώματος (όγκος του φαιού λίπους). Στους απογόνους εγκύων αρουραίων που έλαβαν βαρενικλίνη, παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας και αύξηση της αντίδρασης έκπληξης σε ακουστικό ερέθισμα (βλ. παράγραφο 4.6). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται ότι είναι αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη έχει ενισχυτικές ιδιότητες μολονότι έχει χαμηλότερη δραστηριότητα από την νικοτίνη. Σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, η βαρενικλίνη έδειξε χαμηλή πιθανότητα κατάχρησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Φωσφορικό διασβέστιο άνυδρο
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Άνυδρο κolloειδές πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλες: 2 χρόνια.
Κυψέλες (Blisters): 3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλες (Blisters): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φιάλη από HDPE: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες αγωγής συντήρησης

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 28 x 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 56 x 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο, ο οποίος περιέχει 56 x 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2006
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Ιουνίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CHAMPIX 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg βαρενικλίνης (ως τρυγικό οξύ).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mm x 10 mm

Γαλάζια, αμφίκυρτα δισκία σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένα τα στοιχεία “Pfizer” στη μία πλευρά και “CHX 1.0” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CHAMPIX ενδείκνυται για τη διακοπή του καπνίσματος σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg βαρενικλίνης δύο φορές την ημέρα μετά από τιτλοποίηση διάρκειας 1 εβδομάδας, ως εξής:

Ημέρες 1 – 3:	0,5 mg μία φορά την ημέρα
Ημέρες 4 – 7:	0,5 mg δύο φορές την ημέρα
Ημέρα 8 – Ολοκλήρωση θεραπείας:	1 mg δύο φορές την ημέρα

Ο ασθενής θα πρέπει να ορίσει μία ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος. Η χορήγηση του CHAMPIX θα πρέπει να αρχίζει συνήθως 1-2 εβδομάδες πριν από αυτήν την ημερομηνία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με CHAMPIX για 12 εβδομάδες.

Στους ασθενείς που έχουν διακόψει με επιτυχία το κάπνισμα μετά το πέρας των 12 εβδομάδων, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενός επιπλέον κύκλου θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων κατά τη διάρκεια του οποίου θα λαμβάνουν CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα για τη διατήρηση της αποχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξεταστεί η πρακτική σταδιακής προσέγγισης στη διακοπή του καπνίσματος με το CHAMPIX, για τους ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν είναι πρόθυμοι να διακόψουν απότομα το κάπνισμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να μειώσουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας και να το διακόψουν έως το τέλος αυτής της περιόδου θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει, στη συνέχεια, να συνεχίσουν να λαμβάνουν CHAMPIX για 12 επιπλέον εβδομάδες, για συνολικό διάστημα 24 εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς που θέλουν να διακόψουν το κάπνισμα και οι οποίοι δεν το πέτυχαν κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με CHAMPIX ή που υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία, ενδέχεται να ωφεληθούν από άλλη μία προσπάθεια διακοπής με χρήση του CHAMPIX (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του CHAMPIX είναι δυνατή η προσωρινή ή η οριστική μείωση της δόσης στο 0,5 mg δύο φορές την ημέρα.

Κατά τη θεραπεία για την διακοπή του καπνίσματος, ο κίνδυνος υποτροπής είναι αυξημένος την περίοδο αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω του ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την κατάσταση των νεφρών ενός ηλικιωμένου ασθενούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/λεπτό και $\leq$ 80 ml/λεπτό) έως μετρίου βαθμού (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $\geq$ 30 ml/λεπτό και $\leq$ 50 ml/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία.

Στους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι παρουσιάζουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 1 mg μία φορά την ημέρα.

Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), η συνιστώμενη δόση του CHAMPIX είναι 1 mg μία φορά την ημέρα. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίσει από το 0,5 mg μία φορά την ημέρα για τις 3 πρώτες ημέρες και στη συνέχεια να αυξηθεί σε 1 mg μία φορά την ημέρα. Λόγω ανεπαρκούς κλινικής εμπειρίας με το CHAMPIX σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, δε συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το CHAMPIX δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς, επειδή η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το CHAMPIX προορίζεται για χρήση από του στόματος και τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Το CHAMPIX μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση της διακοπής του καπνίσματος

Μεταβολές στη φυσιολογία ως αποτέλεσμα της διακοπής του καπνίσματος, με ή χωρίς θεραπεία με CHAMPIX, μπορεί να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων, για τα οποία μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δοσολογίας (παραδείγματα περιλαμβάνουν τη θεοφυλλίνη, τη βαρφαρίνη και την ινσουλίνη). Καθώς το κάπνισμα επάγει το CYP1A2, η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων των υποστρωμάτων του CYP1A2 στο πλάσμα.

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Μεταβολές στη συμπεριφορά ή τη σκέψη, άγχος, ψύχωση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, επιθετική συμπεριφορά, κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά, και απόπειρες αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα με CHAMPIX, σύμφωνα με την εμπειρία του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά.

Διεξήχθη μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό και εικονικό φάρμακο μελέτη, προκειμένου να συγκριθεί ο κίνδυνος σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβαμάτων σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος με βαρενικλίνη, βουπροπρόνη, επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο σημείο των νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών που είχαν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Η χρήση της βαρενικλίνης σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1 **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες – Μελέτη σε Άτομα με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής**).

Η καταθλιπτική διάθεση, σπανίως συμπεριλαμβανόμενων του αυτοκτονικού ιδεασμού και της απόπειρας αυτοκτονίας, μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα του συνδρόμου στέρησης της νικοτίνης.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανή εμφάνιση σοβαρών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που επιχειρούν να σταματήσουν το κάπνισμα με ή χωρίς θεραπεία. Εάν παρουσιαστούν σοβαρά νευροψυχιατρικά συμπτώματα κατά τη θεραπεία με βαρενικλίνη, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν αμέσως τη βαρενικλίνη και να επικοινωνήσουν με έναν επαγγελματία υγείας για επαναξιολόγηση της θεραπείας.

Ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών

Η διακοπή του καπνίσματος, με ή χωρίς φαρμακευτική θεραπεία, έχει συσχετιστεί με επιδείνωση υποκείμενων ψυχιατρικών νόσων (π.χ. κατάθλιψη).

Μελέτες διακοπής του καπνίσματος με το CHAMPIX έχουν παράσχει δεδομένα για ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια κλινική δοκιμή διακοπής του καπνίσματος, νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, ανεξάρτητα από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται αναλόγως.

Σπασμοί

Σε κλινικές δοκιμές και σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν υπάρξει αναφορές σπασμών σε ασθενείς που λάμβαναν CHAMPIX, με ή χωρίς ιστορικό σπασμών. Το CHAMPIX θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών ή άλλων καταστάσεων που πιθανόν να μειώνουν τον ουδό πρόκλησης σπασμών.

Διακοπή θεραπείας

Στο τέλος της θεραπείας, η διακοπή του CHAMPIX συσχετίστηκε με αυξημένη ευερεθιστότητα, παρόρμηση για κάπνισμα, κατάθλιψη και/ή αϋπνία σε ποσοστό μέχρι και 3% των ασθενών. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή αναλόγως και να συζητά ή να εξετάζει την ανάγκη για βαθμιαία μείωση της δόσης.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν CHAMPIX θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να ενημερώνουν τον ιατρό τους για την εμφάνιση νέων ή την επιδείνωση καρδιαγγειακών συμπτωμάτων και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. παράγραφο 5.1).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοιδήματος σε ασθενείς που λάμβαναν βαρενικλίνη. Κλινικά συμπτώματα συμπεριελάμβαναν οίδημα προσώπου, στόματος (γλώσσα, χείλη και ούλα), λαιμού (φάρυγγας και λάρυγγας) και άκρων. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές αγγειοιδήματος απειλητικού για τη ζωή, το οποίο έχρηζε επείγουσας ιατρικής φροντίδας λόγω αναπνευστικής καταστολής. Ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να διακόψουν την θεραπεία με βαρενικλίνη και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν επαγγελματία υγείας.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν επίσης υπάρξει σπάνιες, αλλά σοβαρές, αναφορές δερματικών αντιδράσεων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και του Πολύμορφου Ερυθήματος, σε ασθενείς που λάμβαναν βαρενικλίνη. Καθώς αυτές οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν την θεραπεία στο πρώτο σημείο εξανθήματος ή δερματικής αντίδρασης και να επικοινωνήσουν αμέσως με ένα επαγγελματία υγείας.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με βάση τα χαρακτηριστικά της βαρενικλίνης και την έως τώρα κλινική εμπειρία, το CHAMPIX δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας του CHAMPIX ή των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που αναφέρονται παρακάτω.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη είναι απίθανο να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική ουσιών που μεταβολίζονται πρωτίστως από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Επιπροσθέτως, εφόσον ο μεταβολισμός της βαρενικλίνης αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% της κάθαρσής της, οι δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το σύστημα κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης (βλ. παράγραφο 5.2) και, επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του CHAMPIX.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη δεν αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφοράς του ανθρώπινου νεφρού σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Επομένως, δραστικές ουσίες που αποβάλλονται μέσω νεφρικής απέκκρισης (π.χ. μετφορμίνη - βλ. παρακάτω) είναι απίθανο να επηρεαστούν από τη βαρενικλίνη.

Μετφορμίνη

Η βαρενικλίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης. Η μετφορμίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης.

Σιμετιδίνη

Η συγχορήγηση της σιμετιδίνης με τη βαρενικλίνη αύξησε τη συστηματική έκθεση της βαρενικλίνης κατά 29% λόγω μείωσης της νεφρικής κάθαρσης της βαρενικλίνης. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας, λόγω της συγχορήγησης σιμετιδίνης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση σιμετιδίνης και βαρενικλίνης.

Διγοξίνη

Η βαρενικλίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Βαρφαρίνη

Η βαρενικλίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης. Ο χρόνος προθρομβίνης (INR) δεν επηρεάστηκε από τη βαρενικλίνη. Η ίδια η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλκοόλ

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την όποια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ αλκοόλ και βαρενικλίνης. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αυξημένη τοξική επίδραση του οινοπνεύματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με βαρενικλίνη. Δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτών των περιστατικών και της χρήσης βαρενικλίνης.

Χρήση με άλλες θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος

Βουπροπιόνη

Η βαρενικλίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Θεραπεία υποκατάστατων νικοτίνης (NRT)

Όταν συγχορηγήθηκε βαρενικλίνη και διαδερμική NRT σε καπνιστές για 12 ημέρες, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης (διάμεση τιμή 2,6 mmHg) σε μέτρηση που έγινε την τελευταία ημέρα της μελέτης. Σε αυτήν τη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, κεφαλαλγίας, εμέτου, ζάλης, δυσπεψίας και κόπωσης ήταν μεγαλύτερη κατά τη χορήγηση του συνδυασμού από ότι κατά τη χορήγηση NRT μόνο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες διακοπής του καπνίσματος δεν έχουν μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών δεν κατέδειξαν δυσπλασική ή εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα, από τη χρήση της βαρενικλίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ.παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της βαρενικλίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βαρενικλίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η απόφαση να συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή να συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με CHAMPIX θα πρέπει να λαμβάνεται αφού εξεταστεί το όφελος του θηλασμού για το βρέφος, καθώς και το όφελος της θεραπείας με CHAMPIX για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της βαρενικλίνης στη γονιμότητα.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν απέδειξαν κίνδυνο για τους ανθρώπους βασιζόμενα σε συνήθεις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CHAMPIX ενδέχεται να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το CHAMPIX ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και παροδική απώλεια συνείδησης και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα και να μην παίρνουν μέρος σε άλλες ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να διαπιστωθεί εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η διακοπή του καπνίσματος, με ή χωρίς θεραπεία, σχετίζεται με διάφορα συμπτώματα. Για παράδειγμα, αίσθημα δυσφορίας ή καταθλιπτική διάθεση, αϋπνία, ευερεθιστότητα, απογοήτευση ή οργή, άγχος, δυσκολία στη συγκέντρωση, ανησυχία, μειωμένος καρδιακός ρυθμός, αύξηση της όρεξης ή του σωματικού βάρους, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα. Δεν έχει γίνει καμία προσπάθεια ούτε στα πλαίσια του σχεδιασμού, αλλά ούτε και στα πλαίσια ανάλυσης των μελετών του CHAMPIX να γίνει διαχωρισμός μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη φαρμακευτική θεραπεία της μελέτης ή αυτών που πιθανόν να σχετίζονται με τα συμπτώματα στέρησης της νικοτίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου βασίζονται στην αξιολόγηση δεδομένων από μελέτες φάσης 2-3 πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και επικαιροποιούνται βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων από 18 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, πριν και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, οι οποίες συμπεριελάμβαναν περίπου 5.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρενικλίνη.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση του 1 mg δυο φορές ημερησίως μετά από αρχική περίοδο τιτλοποίησης, η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν ναυτία (28,6%). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ναυτία εμφανίστηκε στα πρώτα στάδια της περιόδου θεραπείας, ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, και σπάνια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκλήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από ότι κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$)). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
Συχνές	Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα
Όχι συχνές	Μυκητίαση, ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο, όρεξη μειωμένη, όρεξη αυξημένη
Όχι συχνές	Υπεργλυκαιμία
Σπάνιες	Σακχαρώδης διαβήτης, πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Διαταραγμένα όνειρα, αϋπνία
Όχι συχνές	Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετικότητα, αντίδραση πανικού, σκέψη μη φυσιολογική, ανησυχία, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, κατάθλιψη*, άγχος*, ψευδαισθήσεις*, γενετήσια ορμή αυξημένη, γενετήσια ορμή μειωμένη
Σπάνιες	Ψύχωση, υπνοβασία, μη φυσιολογική συμπεριφορά, δυσφορία, βραδυφρενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Υπνηλία, ζάλη, δυσγευσία
Όχι συχνές	Σπασμός, τρόμος, λήθαργος, υπαισθησία
Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπέρτονία, δυσαρθρία, μη φυσιολογικός συντονισμός, υπογευσία, διαταραχή του κερκαδικού ρυθμού του ύπνου
Μη γνωστές	Παροδική απώλεια συνείδησης
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού
Σπάνιες	Σκότωμα, δυσχρωματισμός του σκληρού, μυδρίαση, φωτοφοβία, μυωπία, δακρύρροια αυξημένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, καρδιακός ρυθμός αυξημένος
Σπάνιες	Κολπική μαρμαρυγή, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, έπαρμα T εύρος μειωμένο
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αρτηριακή πίεση αυξημένη, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια, βήχας

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Όχι συχνές	Φλεγμονή ανώτερων αναπνευστικών οδών, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, δυσφωνία, αλλεργική ρινίτιδα, ερεθισμός του λαιμού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών, ρινόρροια
Σπάνιες	Άλγος λάρυγγα, ροχαλητό
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, οδονταλγία, δυσπεψία, μετεωρισμός, ξηροστομία
Όχι συχνές	Αιματοχεσία, γαστρίτιδα, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, ερυγή, αφθώδης στοματίτιδα, άλγος των ούλων
Σπάνιες	Αιματέμεση, μη φυσιολογικά κόπρανα, γλώσσα επίχρυστη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές	Ερύθημα, ακμή, υπεριδρωσία, νυκτερινοί ιδρώτες
Σπάνιες	Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και του Πολύμορφου Ερυθήματος, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Σπάνιες	Δυσκαμψία άρθρωσης, χονδρίτιδα πλευρού
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Συχνουρία, νυκτουρία
Σπάνιες	Γλυκοζουρία, πολουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Μηνορραγία
Σπάνιες	Κολπικό έκκριμα, σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Θωρακικό άλγος, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακική δυσφορία, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας
Σπάνιες	Αίσθηση ψυχρού, κύστη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
Σπάνιες	Ανάλυση σπέρματος μη φυσιολογική, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, ασβέστιο αίματος μειωμένο
* Οι συχνότερες έχουν εκτιμηθεί από μία μελέτη παρακολούθησης ομάδων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος	

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται η λήψη καθιερωμένων υποστηρικτικών μέτρων, ανάλογα με τις ανάγκες.

Έχειδειχθεί ότι η βαρενικλίνη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει εμπειρία από αιμοκάθαρση μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, Φάρμακα για την αντιμετώπιση (διαταραχών) της εξάρτησης, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την εξάρτηση από τη νικοτίνη, κωδικός ATC: N07BA03

Μηχανισμός δράσης

Η βαρενικλίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους α4β2 νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης, όπου δρα ως μερικός αγωνιστής - μία ουσία που παρουσιάζει, αφενός, δράση αγωνιστή με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και, αφετέρου, δράση ανταγωνιστή παρουσία της νικοτίνης.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες *in vitro* και νευροχημικές μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι η βαρενικλίνη συνδέεται με τους α4β2 νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης και διεγείρει την επιτελούμενη μέσω υποδοχέων δράση, αλλά σε σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο από τη νικοτίνη. Η νικοτίνη ανταγωνίζεται για την ίδια θέση πρόσδεσης με τους ανθρώπινους α4β2 νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης (nAChR), για την οποία η βαρενικλίνη παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια. Επομένως, η βαρενικλίνη μπορεί να αναστείλει αποτελεσματικά την ικανότητα της νικοτίνης να ενεργοποιεί πλήρως τους α4β2 υποδοχείς και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, το νευρωνικό μηχανισμό που υποκρύπτεται κάτω από την ενίσχυση και την επιβράβευση που βιώνει κανείς όταν καπνίζει. Η βαρενικλίνη παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα και συνδέεται ισχυρότερα με τον α4β2 υπότυπο του υποδοχέα ($K_i=0,15$ nM), από ότι με άλλους κοινούς νικοτινικούς υποδοχείς (α3β4 $K_i=84$ nM, α7 $K_i=620$ nM, α1βγδ $K_i=3.400$ nM) ή μη νικοτινικούς υποδοχείς και μεταφορείς ($K_i > 1\mu\text{M}$, εκτός των 5-HT3 υποδοχέων: $K_i=350$ nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX στη διακοπή του καπνίσματος είναι συνέπεια της δράσης της βαρενικλίνης ως μερικού αγωνιστή στον α4β2 νικοτινικό υποδοχέα, όπου η πρόσδεσή της προκαλεί επίδραση επαρκή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της έντονης επιθυμίας για κάπνισμα και της στέρησης (δράση αγωνιστή), έχοντας παράλληλα ως αποτέλεσμα μία μείωση της επίδρασης του καπνίσματος ως προς την επιβράβευση και την ενίσχυση, μέσω της παρεμπόδισης της σύνδεσης της νικοτίνης στους α4β2 υποδοχείς (δράση ανταγωνιστή).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι θεραπείες διακοπής του καπνίσματος είναι πιθανότερο να επιτύχουν σε ασθενείς που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα και λαμβάνουν επιπλέον συμβουλές και υποστήριξη.

Η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX στη διακοπή του καπνίσματος προσδιορίστηκε σε 3 κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν χρόνιους καπνιστές τσιγάρων (≥ 10 τσιγάρα ημερησίως). Δύο χιλιάδες

εξακόσιοι δεκαεννέα (2.619) ασθενείς έλαβαν CHAMPIX 1 mg BID (το οποίο τιτλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας), 669 ασθενείς έλαβαν βουπροπίνη 150 mg BID (η οποία επίσης τιτλοποιήθηκε) και 684 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Συγκριτικές κλινικές μελέτες

Σε δύο πανομοιότυπες διπλά-τυφλές κλινικές δοκιμές έγινε προοπτική σύγκριση της αποτελεσματικότητας του CHAMPIX (1 mg δύο φορές την ημέρα), της βουπροπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (150 mg δύο φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου στη διακοπή του καπνίσματος. Σε αυτές τις μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων.

Το κύριο τελικό σημείο των δύο μελετών ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποσοστό συνεχούς διακοπής του καπνίσματος για 4 εβδομάδες (4W-CQR) από την εβδομάδα 9 έως και την εβδομάδα 12. Το κύριο τελικό σημείο για το CHAMPIX έδειξε την ανωτερότητά του από στατιστικής πλευράς έναντι της βουπροπίνης και του εικονικού φαρμάκου.

Μετά τη φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων, ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) κατά την εβδομάδα 52. Ως CA ορίστηκε το ποσοστό όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και δεν κάπνισαν (ούτε μία ρουφηξιά από ένα τσιγάρο) από την Εβδομάδα 9 έως και την Εβδομάδα 52, ενώ η μέτρηση του εκπνεόμενου CO δεν ήταν > 10 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm).

Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρεται το 4W-CQR (εβδομάδες 9 έως και 12) και το ποσοστό CA (εβδομάδες 9 έως και 52) από τις μελέτες 1 και 2:

	Μελέτη 1 (n=1022)		Μελέτη 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA Εβδ. 9-52	4W CQR	CA Εβδ. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Βουπροπίνη	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Εικονικό φάρμακο	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) CHAMPIX έναντι εικονικού φαρμάκου	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) CHAMPIX έναντι βουπροπίνης	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Αναφερθείσα από τους ασθενείς έντονη επιθυμία για κάπνισμα, συμπτώματα στέρησης και ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος

Κατά τη διάρκεια της δραστηκής θεραπείας, τόσο στη Μελέτη 1 όσο και στη Μελέτη 2, η έντονη επιθυμία και τα συμπτώματα στέρησης μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο CHAMPIX σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, το CHAMPIX μείωσε σημαντικά την ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος, που μπορεί να διαιωνίσει την καπνιστική συμπεριφορά σε ασθενείς που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας φάσης παρακολούθησης άνευ θεραπείας δε μετρήθηκε η επίδραση της βαρενικλίνης στην έντονη επιθυμία για κάπνισμα, τα συμπτώματα στέρησης και την ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος.

Μελέτη διατήρησης της αποχής

Στην τρίτη μελέτη, αξιολογήθηκε το όφελος μίας επιπλέον θεραπείας με CHAMPIX διάρκειας 12 εβδομάδων στη διατήρηση της αποχής. Σε αυτήν τη μελέτη, οι ασθενείς (n = 1.927), έλαβαν ανοιχτή θεραπεία με CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα έως την Εβδομάδα 12, στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε CHAMPIX (1 mg δύο φορές την ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για ακόμη 12 εβδομάδες σε συνολική διάρκεια μελέτης 52 εβδομάδων.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του CO ποσοστό συνεχούς αποχής από την εβδομάδα 13 έως και την εβδομάδα 24 στη διπλά-τυφλή φάση θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) για το διάστημα από την εβδομάδα 13 έως και την εβδομάδα 52.

Αυτή η μελέτη έδειξε το όφελος μίας επιπρόσθετης θεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων με CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα στη διατήρηση της διακοπής του καπνίσματος έναντι του εικονικού φαρμάκου: η ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά το CA διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 52. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=602	Εικονικό φάρμακο n=604	Διαφορά (95% CI)	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)
CA* Εβδ. 13-24	70,6%	49,8%	20.8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* Εβδ. 13-52	44,0%	37,1%	6.9% (1,4%,12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Υπάρχει προς το παρόν περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση του CHAMPIX μεταξύ των ατόμων της μαύρης φυλής, ώστε να προσδιοριστεί η κλινική αποτελεσματικότητα.

Ευέλικτη ημερομηνία διακοπής μεταξύ των εβδομάδων 1 και 5

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βαρενικλίνης έχει αξιολογηθεί σε καπνιστές που είχαν την ευελιξία να διακόψουν το κάπνισμα μεταξύ των εβδομάδων 1 και 5 της θεραπείας. Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και ακολούθησαν μία περίοδο παρακολούθησης, άνευ θεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (CQR) (εβδομάδες 9-12) για τη βαρενικλίνη και το εικονικό φάρμακο ήταν 53,9% και 19,4%, αντίστοιχα (διαφορά=34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%) και το CA για τις εβδομάδες 9-24 ήταν 35,2% (βαρενικλίνη) έναντι 12,7% (εικονικό φάρμακο) (διαφορά=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Οι ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν έχουν τη δυνατότητα να ορίσουν μία ημερομηνία-στόχο διακοπής εντός των εβδομάδων 1-2, μπορεί να τους δοθεί η δυνατότητα να ξεκινήσουν τη θεραπεία και μετά να επιλέξουν τη δική τους ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος εντός 5 εβδομάδων.

Μελέτη σε ασθενείς που επαναπροβλήθηκαν σε θεραπεία με CHAMPIX:

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 494 ασθενών, οι οποίοι είχαν κάνει μία προηγούμενη προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος με CHAMPIX και είτε δεν πέτυχαν να το διακόψουν είτε υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία. Τα άτομα που εμφάνισαν κάποια ανησυχητική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας αποκλείστηκαν. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε CHAMPIX 1 mg δύο φορές ημερησίως (n=249) ή εικονικό φάρμακο (n=245) για 12 εβδομάδες θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηθηκαν για 40 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν λάβει CHAMPIX σε μία προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος στο παρελθόν (με ελάχιστη συνολική διάρκεια θεραπείας τις δύο εβδομάδες), τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από την ένταξή τους στη μελέτη και κάπνιζαν για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν CHAMPIX είχαν επιβεβαιωμένο μέσω του CO ανώτερο ποσοστό αποχής κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9 έως και 12 και από τις εβδομάδες 9 έως και 52, σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=249	Εικονικό φάρμακο n=245	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), τιμή p
CA* Εβδ. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* Εβδ. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Σταδιακή προσέγγιση στη διακοπή του καπνίσματος

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 52 εβδομάδων, 1.510 ατόμων που δεν μπορούσαν ή δεν ήταν πρόθυμα να διακόψουν το κάπνισμα σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων, αλλά ήταν πρόθυμα να μειώσουν σταδιακά το κάπνισμά τους σε διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη διακοπή. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα (n=760) είτε σε εικονικό φάρμακο (n=750) για 24 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν μετά από τη θεραπεία έως την εβδομάδα 52. Τα άτομα έλαβαν οδηγία να μειώσουν τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν κατά τουλάχιστον 50 τοις εκατό έως το τέλος των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας, ακολουθούμενη από περαιτέρω μείωση 50 τοις εκατό από την εβδομάδα τέσσερα έως την εβδομάδα οχτώ της θεραπείας, με στόχο την επίτευξη πλήρους αποχής έως τις 12 εβδομάδες. Μετά την αρχική φάση μείωσης των 12 εβδομάδων, τα άτομα συνέχισαν τη θεραπεία για άλλες 12 εβδομάδες. Τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με CHAMPIX είχαν σημαντικά υψηλότερο Ποσοστό Συνεχούς Αποχής συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα κύρια αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=760	Εικονικό φάρμακο n=750	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), τιμή p
CA* Εβδ. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
CA* Εβδ. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Το προφίλ ασφάλειας του CHAMPIX σε αυτή τη μελέτη ήταν συνεπές με τις μελέτες πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Άτομα με καρδιαγγειακή νόσο

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε άτομα με σταθερή, καρδιαγγειακή νόσο (εκτός ή επιπλέον της υπέρτασης), η οποία είχε διαγνωσθεί για περισσότερο από 2 μήνες. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν CHAMPIX 1 mg δύο φορές ημερησίως (n=353) ή εικονικό φάρμακο (n=350), για 12 εβδομάδες και ακολούθως παρακολούθηθηκαν για 40 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (CQR) για τη βαρενικλίνη και για το εικονικό φάρμακο ήταν 47,3% και 14,3% αντίστοιχα και το CA για τις εβδομάδες 9-52 ήταν 19,8% (βαρενικλίνη) έναντι 7,4% (εικονικό φάρμακο).

Θάνατοι και σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκαν από μία επιτροπή που δεν γνώριζε την χορηγούμενη θεραπεία (blinded committee). Τα παρακάτω αξιολογηθέντα συμβάματα εκδηλώθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ σε καθεμία από τις θεραπευτικές ομάδες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ή σε μία περίοδο 30 ημερών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας): μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,1% έναντι 0,3% για το CHAMPIX και το εικονικό

φάρμακο, αντίστοιχα) και εισαγωγή σε νοσοκομείο για στηθάγχη (0,6% έναντι 1,1%). Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης χωρίς θεραπεία έως 52 εβδομάδες, τα αξιολογηθέντα συμβάματα συμπεριέλαβαν την ανάγκη για στεφανιαία επαναγγείωση (2,0% έναντι 0,6%), την εισαγωγή σε νοσοκομείο για στηθάγχη (1,7% έναντι 1,1%) και τη νέα διάγνωση περιφερικής αγγειακής νόσου (PVD) ή την εισαγωγή για διαδικασία σχετική με PVD (1,4% έναντι 0,6%). Κάποιοι ασθενείς για τους οποίους απαιτείτο στεφανιαία επαναγγείωση, υπέστησαν τη διαδικασία ως μέρος της αντιμετώπισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και εισαγωγής σε νοσοκομείο για στηθάγχη. Καρδιαγγειακός θάνατος συνέβη στο 0,3% των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους με CHAMPIX και στο 0,6% των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους με εικονικό φάρμακο, κατά τη διάρκεια της μελέτης των 52 εβδομάδων.

Μία μετα-ανάλυση 15 κλινικών δοκιμών, με θεραπεία διάρκειας ≥ 12 εβδομάδων, που περιελάμβανε 7.002 ασθενείς (4.190 σε CHAMPIX, 2.812 σε εικονικό φάρμακο), πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει συστηματικά την καρδιαγγειακή ασφάλεια του CHAMPIX. Η μελέτη σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο, που περιγράφεται παραπάνω συμπεριελήφθηκε στη μετα-ανάλυση.

Η κύρια ανάλυση της καρδιαγγειακής ασφάλειας περιελάμβανε την εμφάνιση και το χρόνο εμφάνισης ενός σύνθετου τελικού σημείου των Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων, που ορίζονται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα συμβάματα αυτά που συμπεριλήφθηκαν στο τελικό σημείο επιβεβαιώθηκαν από μία, ανεξάρτητη επιτροπή που δε γνώριζε την ενεργή θεραπεία (blinded committee). Συνολικά, ένας μικρός αριθμός Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση (CHAMPIX 7 [0,17%], εικονικό φάρμακο 2 [0,07%]). Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων εμφανίστηκαν έως και 30 ημέρες μετά τη θεραπεία (CHAMPIX 13 [0,31%], εικονικό φάρμακο 6 [0,21%]).

Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η έκθεση στο CHAMPIX είχε ως αποτέλεσμα μία αναλογία κινδύνου για Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά Συμβάματα της τάξεως του 2,83 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,76 έως 10,55, $p=0,12$) σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 1,95 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,79 έως 4,82, $p=0,15$) σε ασθενείς έως 30 ημέρες μετά τη θεραπεία. Τα παραπάνω είναι ισοδύναμα με μία κατ' εκτίμηση αύξηση των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων κατά 6,5 και των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων κατά 6,3 ανά 1.000 ασθενείς – έτη, ανάλογα με την έκθεση. Η αναλογία κινδύνου για Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά Συμβάματα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου επιπλέον του καπνίσματος σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου εκτός του καπνίσματος. Στη μετα-ανάλυση, υπήρξαν παρόμοια ποσοστά θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας (CHAMPIX 6 [0,14%], εικονικό φάρμακο 7 [0,25%]) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (CHAMPIX 2 [0,05%], εικονικό φάρμακο 2 [0,07%]) στις ομάδες που λάμβαναν CHAMPIX έναντι αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής

Η καρδιαγγειακή (ΚΑ) ασφάλεια του CHAMPIX αξιολογήθηκε στη Μελέτη σε Ασθενείς με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής (αρχική μελέτη: βλ. παράγραφο 5.1 – *Νευροψυχιατρική ασφάλεια*) και στην επέκτασή της χωρίς θεραπεία, τη Μελέτη Αξιολόγησης Καρδιαγγειακής Ασφάλειας, στην οποία εντάχθηκαν 4595 ασθενείς από τους 6293, οι οποίοι ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη (N=8058) και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52. Από όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην αρχική μελέτη, 1749 (21,7%) είχαν μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο και 644 (8,0%) είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως καθορίστηκε από τη βαθμολογία κατά Framingham.

Το κύριο τελικό σημείο καρδιαγγειακής ασφάλειας ήταν ο χρόνος έως την εμφάνιση μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (major adverse cardiovascular event, MACE), το οποίο ορίζεται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι θάνατοι και τα καρδιαγγειακά

συμβάματα αξιολογήθηκαν από μια ανεξάρτητη επιτροπή που δεν γνώριζε την ενεργή θεραπεία (blinded committee).

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την επίπτωση των Μεζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων (MACE) και τις Αναλογίες Κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου για όλες τις ομάδες θεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αθροιστικά για τη θεραπεία και έως 30 ημέρες μετά από αυτήν και έως το τέλος της μελέτης.

	CHAMPIX N=2016	Βουπροπιόνη N=2006	NRT N=2022	Εικονικό φάρμακο N=2014
<i>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 30 ημέρες μετά από αυτήν</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Έως το τέλος της μελέτης</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Η χρήση του CHAMPIX, της βουπροπιόνης και της NRT δεν σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε καπνιστές που έλαβαν θεραπεία επί έως και 12 εβδομάδες και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για έως 1 έτος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, παρόλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς μια συσχέτιση εξαιτίας του σχετικά μικρού αριθμού των συνολικών συμβαμάτων.

Ασθενείς με ήπια-μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του CHAMPIX (1 mg δύο φορές ημερησίως) για διακοπή καπνίσματος σε ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ, καταδείχτηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή. Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια ακολούθησαν μία περίοδο παρακολούθησης ακολουθούμενη από φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (4W CQR) από την εβδομάδα 9 έως 12 και ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 52. Το προφίλ ασφαλείας της βαρενικλίνης, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ασφάλειας, ήταν συγκρίσιμο με αυτό που έχει αναφερθεί σε άλλες κλινικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα για το 4W CQR (εβδομάδες 9 έως 12) και το ποσοστό CA (εβδομάδες 9 έως 52) αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

	4W CQR (Εβδ. 9-12)	CA Εβδ. 9-52
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Εικονικό φάρμακο, (n = 251)	8,8%	5,6%
Λόγος πιθανοτήτων (CHAMPIX έναντι εικονικού φαρμάκου)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Μελέτη σε άτομα με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Η αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης επιβεβαιώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 525 ατόμων με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής τα τελευταία δύο έτη ή υπό σταθερή θεραπεία. Τα ποσοστά διακοπής σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν στον γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό συνεχούς αποχής μεταξύ των εβδομάδων 9-12 ήταν 35,9% στην ομάδα υπό θεραπεία με βαρενικλίνη έναντι 15,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) και μεταξύ των εβδομάδων 9-52 ήταν 20,3% έναντι 10,4% αντίστοιχα (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) στα άτομα που λάμβαναν βαρενικλίνη ήταν ναυτία (27,0% έναντι 10,4% για το εικονικό φάρμακο), κεφαλαλγία (16,8% έναντι 11,2%), διαταραγμένα όνειρα (11,3% έναντι 8,2%), αϋπνία (10,9% έναντι 4,8%) και ευερεθιστότητα (10,9% έναντι 8,2%). Οι ψυχιατρικές κλίμακες δεν κατέδειξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων βαρενικλίνης και εικονικού φαρμάκου, ούτε συνολική επιδείνωση της κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε καμία από τις δύο ομάδες.

Μελέτη σε άτομα με σταθερή σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή

Η ασφάλεια και η ανοχή της βαρενικλίνης αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή μελέτη με 128 συμμετέχοντες καπνιστές, με σταθερή σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή υπό αντιψυχωσική θεραπεία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε βαρενικλίνη (1 mg δύο φορές ημερησίως) ή σε εικονικό φάρμακο, για 12 εβδομάδες, με επιπλέον παρακολούθηση 12 εβδομάδων χωρίς λήψη φαρμάκου.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που λάμβαναν βαρενικλίνη ήταν ναυτία (23,8% έναντι 14,0% του εικονικού φαρμάκου), κεφαλαλγία (10,7% έναντι 18,6% του εικονικού φαρμάκου) και έμετος (10,7% έναντι 9,3% του εικονικού φαρμάκου). Μεταξύ των αναφερόμενων νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η αϋπνία ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας, σε $\geq 5\%$ των ασθενών, σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα της βαρενικλίνης από αυτό του εικονικού φαρμάκου (9,5% έναντι 4,7%).

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση της σχιζοφρένειας σε καμία από τις ομάδες θεραπείας, όπως μετρήθηκε με τις ψυχιατρικές κλίμακες και δεν υπήρχαν συνολικά μεταβολές στα εξωπυραμидικά σημεία. Στην ομάδα της βαρενικλίνης, σε σύγκριση με αυτή του εικονικού φαρμάκου, μία μεγαλύτερη αναλογία ασθενών ανέφερε αυτοκτονικό ιδεασμό ή συμπεριφορά πριν την ένταξη στην μελέτη (ιστορικό στη διάρκεια ζωής) και μετά το πέρας της περιόδου σε δραστική θεραπεία (στις Ημέρες 33 έως 85, μετά την τελευταία δόση της θεραπείας). Κατά τη διάρκεια της περιόδου σε δραστική θεραπεία, η επίπτωση των σχετιζόμενων με αυτοκτονία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με βαρενικλίνη και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (11 έναντι 9,3% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυτοκτονία στη φάση της δραστικής θεραπείας, σε σύγκριση με τη φάση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ήταν αμετάβλητο στην ομάδα της βαρενικλίνης, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το ποσοστό αυτό ήταν χαμηλότερο στη φάση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρόλο που δεν υπήρξαν αυτοκτονίες, υπήρξε μία απόπειρα αυτοκτονίας ενός ατόμου που λάμβανε θεραπεία με βαρενικλίνη, του οποίου το ιστορικό στη διάρκεια ζωής περιελάμβανε αρκετές, παρόμοιες απόπειρες. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από αυτή τη μοναδική μελέτη διακοπής του καπνίσματος δεν είναι επαρκή ώστε να μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.

Μελέτη για τη Νευροψυχιατρική Ασφάλεια σε Άτομα με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής
Η βαρενικλίνη αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό και εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθηκαν άτομα με ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής (ψυχιατρική κοόρτη, N=4074) και άτομα χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής (μη ψυχιατρική κοόρτη, N=3984). Άτομα ηλικίας 18-75 ετών, που κάπνιζαν 10 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1:1 να λάβουν βαρενικλίνη 1 mg BID, βουπροπιόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (SR) 150 mg BID, επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης (NRT) 21 mg/ημέρα με βαθμιαία μείωση ή εικονικό φάρμακο, για μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Στη συνέχεια, παρακολούθηθηκαν για άλλες 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο σημείο των ακόλουθων νευροψυχιατρικών (NPS) ανεπιθύμητων ενεργειών: σοβαρά συμβάματα άγχους, κατάθλιψης, μη φυσιολογικής αίσθησης ή εχθρότητας και/ή μέτρια ή σοβαρά συμβάματα διέγερσης, επιθετικότητας, παραληρητικών ιδεών, ψευδαισθήσεων, ιδεασμού ανθρωποκτονίας, μανίας, πανικού, παράνοιας, ψύχωσης, αυτοκτονικού ιδεασμού, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή «επιτυχούς» αυτοκτονίας.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοστά του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά ομάδα θεραπείας, καθώς και οι διαφορές κινδύνου (RD) (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου στη **μη ψυχιατρική κοόρτη**.

Επιπλέον, στον πίνακα παρουσιάζεται το υποσύνολο του σύνθετου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σοβαρής μορφής:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη N=3984			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	990	989	1006	999
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Σύνθετο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ σοβαρής μορφής, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Τα ποσοστά των συμβαμάτων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν χαμηλά σε όλες τις ομάδες θεραπείας και ήταν παρόμοια ή χαμηλότερα για καθεμία από τις δραστικές θεραπείες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η χρήση βαρενικλίνης, βουπροπιόνης και NRT στη μη ψυχιατρική κοόρτη δεν σχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τα 95% CI ήταν χαμηλότερα από μηδέν ή το περιελάμβαναν).

Το ποσοστό των ατόμων με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της σοβαρότητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης χωρίς θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη N=3984			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
	N=990 n (%)	N=989 n (%)	N=1006 n (%)	N=999 n (%)
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Αριθμός αξιολογηθέντων	988	983	996	995
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αριθμός αξιολογηθέντων	807	816	800	805
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	1 (0,1)	0	0
Αυτοκτονικός ιδεασμός	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Υπήρξε μία «επιτυχής» αυτοκτονία, η οποία σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ένα άτομο στη μη ψυχιατρική κοόρτη που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοστά του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά ομάδα θεραπείας, καθώς και οι διαφορές κινδύνου (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου στην **ψυχιατρική κοόρτη**. Παρουσιάζονται επίσης οι ξεχωριστές συνιστώσες του καταληκτικού σημείου.

Επιπλέον, στον πίνακα παρουσιάζεται το υποσύνολο του σύνθετου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σοβαρής μορφής:

	Ψυχιατρική κοόρτη N=4074			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	1026	1017	1016	1015
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Συνιστώσες κύριου καταληκτικού σημείου NPS ΑΕ, n (%):				
Άγχος ^α	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Κατάθλιψη ^α	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Μη φυσιολογική αίσθηση ^α	0	1 (0,1)	0	0
Εχθρότητα ^α	0	0	0	0
Διέγερση ^β	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Επιθετικότητα ^β	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Παραληρητικές ιδέες ^β	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ψευδαισθήσεις ^β	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ιδεασμός ανθρωποκτονίας ^β	0	0	0	0
Μανία ^β	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Πανικός ^β	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Παράνοια ^β	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Ψύχωση ^β	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Αυτοκτονική συμπεριφορά ^β	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός ^β	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
«Επιτυχής» αυτοκτονία ^β	0	0	0	0
Σύνθετο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ σοβαρής μορφής, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, ^αΒαθμός = ΑΕ σοβαρής μορφής, ^βΒαθμός = ΑΕ μέτριας και σοβαρής μορφής, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Σε κάθε ομάδα θεραπείας, αναφέρθηκαν περισσότερα συμβάματα στην ψυχιατρική κοόρτη από ότι στη μη ψυχιατρική κοόρτη και η επίπτωση των συμβαμάτων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν υψηλότερη για καθεμία από τις δραστικές θεραπείες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η χρήση βαρενικλίνης, βουπροπιόνης και NRT στην ψυχιατρική κοόρτη δεν συσχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τα 95% CI περιελάμβαναν το μηδέν).

Στην ψυχιατρική κοόρτη, το ποσοστό των ατόμων με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της σοβαρότητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (C-SSRS) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης χωρίς θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

	Ψυχιατρική κοόρτη N=4074			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
	N=1026 n (%)	N=1017 n (%)	N=1016 n (%)	N=1015 n (%)
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Αριθμός αξιολογηθέντων	1017	1012	1006	1006
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αριθμός αξιολογηθέντων	833	836	824	791
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Δεν υπήρξε αναφορά «επιτυχών» αυτοκτονιών στην ψυχιατρική κοόρτη.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη στη μελέτη αυτή, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε μελέτες πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Και στις δύο κοόρτες, στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη καταδείχθηκε στατιστική ανωτερότητα στην επιβεβαιωμένη μέσω του CO αποχή, κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9 έως 12 και 9 έως 24, σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βουπροπιόνη, επίθεμα νικοτίνης ή εικονικό φάρμακο (βλ. παρακάτω πίνακα).

Τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη	Ψυχιατρική κοόρτη
CA 9-12 n/N (%)		
Βαρενικλίνη	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Βουπροπιόνη	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Εικονικό φάρμακο	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Συγκρίσεις θεραπειών: Λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) (95% CI), τιμή p		
Βαρενικλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Βουπροπιόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT έναντι εικονικού φαρμάκου	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Βαρενικλίνη έναντι βουπροπιόνης	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Βαρενικλίνη έναντι NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Βαρενικλίνη	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Βουπροπιόνη	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Εικονικό φάρμακο	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Συγκρίσεις θεραπειών: Λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) (95% CI), τιμή p		
Βαρενικλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Βουπροπιόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT έναντι εικονικού φαρμάκου	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Βαρενικλίνη έναντι βουπροπιόνης	1,49 (1,20, 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Βαρενικλίνη έναντι NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = ποσοστό συνεχούς αποχής, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Νευροψυχιατρική Ασφάλεια: Μετα-αναλύσεις και μελέτες παρατήρησης

Από τις αναλύσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών δεν προέκυψαν αποδείξεις αυξημένου κινδύνου για σοβαρά νευροψυχιατρικά συμβλήματα με τη βαρενικλίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, οι ανεξάρτητες μελέτες παρατήρησης δεν έχουν παράσχει υποστηρικτικά στοιχεία για την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβαμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί θεραπεία υποκατάστατων νικοτίνης (NRT) ή βουπροπιόνη.

Διακοπή της θεραπείας

Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 11,4% για τη βαρενικλίνη έναντι 9,7% για το εικονικό φάρμακο. Σε αυτήν την ομάδα, οι συχνότερες διακοπές της θεραπείας για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρενικλίνη ήταν οι εξής: ναυτία (2,7% έναντι 0,6% για το εικονικό φάρμακο), κεφαλαλγία (0,6% έναντι 1,0% για το εικονικό φάρμακο), αϋπνία (1,3% έναντι 1,2% για το εικονικό φάρμακο) και διαταραγμένα όνειρα (0,2% έναντι 0,2% για το εικονικό φάρμακο).

Αναλύσεις κλινικών δοκιμών:

Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών με 1907 συμμετέχοντες ασθενείς (1130 υπό βαρενικλίνη, 777 υπό εικονικό φάρμακο), προκειμένου να αξιολογηθούν ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως αυτά δηλώθηκαν στην κλίμακα αξιολόγησης της βαρύτητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale — C-SSRS). Η εν λόγω μετα-ανάλυση περιελάμβανε μία δοκιμή (N=127) σε ασθενείς με ιστορικό σχιζοφρένειας ή σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής και μια άλλη δοκιμή (N=525) σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν καμία αύξηση στην επίπτωση του αυτοκτονικού ιδεασμού και/ή της αυτοκτονικής συμπεριφοράς στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Από τους 55 ασθενείς που ανέφεραν αυτοκτονικό ιδεασμό ή αυτοκτονική συμπεριφορά, οι 48 (24 υπό βαρενικλίνη, 24 υπό εικονικό φάρμακο) προέρχονταν από τις δύο δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό σχιζοφρένειας/σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής ή κατάθλιψης. Λίγοι ασθενείς ανέφεραν τέτοια συμβάντα στις άλλες τρεις δοκιμές (4 υπό βαρενικλίνη, 3 υπό εικονικό φάρμακο).

Αριθμός Ασθενών και Αναλογία Κινδύνου για τον Αυτοκτονικό Ιδεασμό και/ή την Αυτοκτονική Συμπεριφορά που αναφέρθηκαν στην κλίμακα C-SSRS από μια Μετα-Ανάλυση 5 Κλινικών Δοκιμών Σύγκρισης της Βαρενικλίνης έναντι Εικονικού Φαρμάκου:

	Βαρενικλίνη (N=1130)	Εικονικό φάρμακο (N=777)
Ασθενείς με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Έτη ασθενών έκθεσης	325	217
Αναλογία κινδύνου # (RR, 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Από αυτούς, ένας ασθενής σε κάθε σκέλος θεραπείας ανέφερε αυτοκτονική συμπεριφορά

** Ασθενείς που εκδήλωσαν συμβάντα έως και 30 ημέρες μετά τη θεραπεία, τα % δεν είναι σταθμισμένα ανά μελέτη

RR ποσοστών επίπτωσης ανά 100 έτη ασθενών

Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 18 διπλά τυφλών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, προκειμένου να αξιολογηθεί η νευροψυχιατρική ασφάλεια της βαρενικλίνης. Οι δοκιμές αυτές περιελάμβαναν τις 5 δοκιμές που περιγράφονται παραπάνω, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα C-SSRS και συνολικά 8521 ασθενείς (5072 υπό βαρενικλίνη, 3449 υπό εικονικό φάρμακο), ορισμένοι από τους οποίους είχαν ψυχιατρικές παθήσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια επίπτωση συνδυασμένων νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτός από τις διαταραχές ύπνου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με αναλογία κινδύνου (RR) 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από αυτές τις 18 δοκιμές έδειξαν παρόμοιο ποσοστό επίπτωσης για τις μεμονωμένες κατηγορίες ψυχιατρικών συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τις συχνότερα αναφερόμενες ($\geq 1\%$) κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ψυχιατρική ασφάλεια, εκτός από τις διαταραχές ύπνου.

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών βάσει των συγκεντρωτικών δεδομένων από 18 κλινικές δοκιμές:

	Βαρενικλίνη (N=5072)	Εικονικό φάρμακο (N=3449)
Αγχώδεις διαταραχές και συμπτώματα	253 (5,0)	206 (6,0)
Καταθλιπτικές διαταραχές της διάθεσης	179 (3,5)	108 (3,1)

	Βαρενικλίνη (N=5072)	Εικονικό φάρμακο (N=3449)
Διαταραχές της διάθεσης NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = Που δεν Ταξινομούνται Αλλού

Οι αριθμοί (ποσοστά) αντιστοιχούν στον αριθμό των ασθενών που αναφέρουν το συμβάν

Μελέτες παρατήρησης

Τέσσερις μελέτες παρατήρησης, καθεμία από τις οποίες περιελάμβανε από 10.000 έως 30.000 χρήστες βαρενικλίνης στις προσαρμοσμένες αναλύσεις, συνέκριναν τον κίνδυνο σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλειών για νευροψυχιατρικούς λόγους και των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αυτοτραυματισμών, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη, έναντι των ασθενών με συνταγογραφημένη NRT ή βουπροπιόνη. Όλες οι μελέτες ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης και περιελάμβαναν ασθενείς με και χωρίς ψυχιατρικό ιστορικό. Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν στατιστικές μέθοδοι για τον έλεγχο των παραγόντων σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της προτιμητέας τάσης συνταγογράφησης βαρενικλίνης σε ασθενείς με καλύτερη υγεία, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει πιθανότητα συγχυτικής επίδρασης.

Δύο από τις μελέτες κατέδειξαν ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς τον κίνδυνο νοσηλείας για νευροψυχιατρικούς λόγους μεταξύ των χρηστών βαρενικλίνης και των χρηστών επιθεμάτων νικοτίνης (αναλογία κινδύνου [HR] 1,14, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,56-2,34 στην πρώτη μελέτη και 0,76, 95% CI: 0,40-1,46 στη δεύτερη μελέτη). Η ισχύς για την ανίχνευση των διαφορών σε αυτές τις δύο μελέτες ήταν περιορισμένη. Η τρίτη μελέτη δεν κατέδειξε καμία διαφορά ως προς τον κίνδυνο εκδήλωσης ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή κατά την εισαγωγή για νοσηλεία, μεταξύ των χρηστών βαρενικλίνης και των χρηστών βουπροπιόνης (HR 0,85, 95% CI: 0,55-1,30). Με βάση τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η βουπροπιόνη πιθανόν να σχετίζεται με νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από την τέταρτη μελέτη δεν προέκυψε καμία ένδειξη για υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αυτοτραυματισμών (HR 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) στους ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί βαρενικλίνη, συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί NRT. Οι περιπτώσεις διαπιστωμένης αυτοκτονίας ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των τριών μηνών μετά την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής (δύο περιστατικά σε 31.260 χρήστες βαρενικλίνης και έξι περιστατικά σε 81.545 χρήστες NRT).

Μελέτη κοορτών σε εγκυμοσύνη

Σε μια μελέτη κοορτών βάσει πληθυσμού συγκρίθηκαν βρέφη που εκτέθηκαν στο CHAMPIX *in utero* (N=335) με βρέφη τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (N=78.412) και με βρέφη τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που δεν κάπνιζαν (N=806.438). Στη μελέτη αυτή, τα βρέφη που εκτέθηκαν στο CHAMPIX *in utero* είχαν χαμηλότερα ποσοστά συγγενών διαμαρτιών (3,6% έναντι 4,3%), τοκετών νεκρών εμβρύων (0,3% έναντι 0,5%), πρόωρων τοκετών (7,5% έναντι 7,9%), μικρών για την ηλικία κύησης (12,5% έναντι 17,1%) και πρόωρης ρήξης των υμένων (3,6% έναντι 5,4%) σε σύγκριση με τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βαρενικλίνης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 312 ασθενών, ηλικίας 12 έως 19 ετών, οι οποίοι κάπνιζαν, κατά μέσο όρο, τουλάχιστον 5 τσιγάρα την ημέρα, κατά τη διάρκεια των 30 ημερών πριν από τη στρατολόγηση και είχαν βαθμολογία τουλάχιστον 4 στην κλίμακα της εξέτασης Fagerstrom για την εξάρτηση από τη νικοτίνη. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά ηλικία (12–16 ετών και 17–19 ετών) και κατά σωματικό βάρος (≤ 55 kg και > 55 kg). Μετά από τιτλοποίηση

διάρκειας δύο εβδομάδων, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη βαρενικλίνης με σωματικό βάρος > 55 kg έλαβαν 1 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα υψηλής δόσης) ή 0,5 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης), ενώ οι ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 55 kg έλαβαν 0,5 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα υψηλής δόσης) ή 0,5 mg μία φορά ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια περίοδο άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων, μαζί με συμβουλές κατάλληλες για την ηλικία τους σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ο παρακάτω πίνακας από την παραπάνω παιδιατρική μελέτη παρουσιάζει μια σύγκριση των ποσοστών συνεχούς αποχής (continuous abstinence rates, CAR) από τις εβδομάδες 9–12, όπως επιβεβαιώθηκε με εξέταση κοτινίνης ούρων, για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης στην ομάδα πλήρους ανάλυσης και για τον πληθυσμό ηλικίας 12–17 ετών.

CAR 9-12 (%)	Σύνολο n/N (%)	12 έως 17 ετών n/N (%)
Υψηλή δόση βαρενικλίνης	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Χαμηλή δόση βαρενικλίνης	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Εικονικό φάρμακο	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Συγκρίσεις θεραπειών		
Λόγος πιθανοτήτων για το CAR 9-12 (95% CI) [τιμή p]		
Υψηλή δόση βαρενικλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Χαμηλή δόση βαρενικλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Αυτή η τιμή p δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική. Οι προκαθορισμένες διαδικασίες στατιστικών ελέγχων διακόπηκαν αφότου η σύγκριση της θεραπείας με βαρενικλίνη υψηλής δόσης έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο στη συνολική μελέτη δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, n = αριθμός ασθενών οι οποίοι, σε κάθε επίσκεψη από τις εβδομάδες 9 έως 12 (συμπεριλαμβανομένης), ανέφεραν ότι δεν κάπνισαν και δεν χρησιμοποίησαν άλλα προϊόντα που περιέχουν νικοτίνη από την τελευταία επίσκεψη της μελέτης/τελευταία επικοινωνία (στην καταγραφή χρήσης νικοτίνης) και σε οποιαδήποτε από αυτές τις επισκέψεις επιβεβαιώθηκε ότι έχουν διακόψει, με βάση την εξέταση κοτινίνης ούρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαρενικλίνης στο πλάσμα παρατηρούνται συνήθως σε διάστημα 3-4 ωρών μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων από το στόμα σε υγιείς εθελοντές, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν σε διάστημα 4 ημερών. Η απορρόφηση είναι κατ' ουσίαν πλήρης, μετά τη χορήγηση από το στόμα και η συστηματική διαθεσιμότητα είναι υψηλή. Η βιοδιαθεσιμότητα της βαρενικλίνης όταν χορηγείται από το στόμα δεν επηρεάζεται από το φαγητό ή την ώρα χορήγησης μέσα στη μέρα.

Κατανομή

Η βαρενικλίνη κατανέμεται στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 415 λίτρα (% συντελεστή διασποράς (CV) = 50) σε συνθήκες σταθερής κατάστασης. Η σύνδεση της βαρενικλίνης με πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (≤ 20%) και ανεξάρτητη τόσο από την ηλικία όσο και από τη νεφρική λειτουργία. Στα τρωκτικά, η βαρενικλίνη μεταφέρεται μέσω του πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η βαρενικλίνη μεταβολίζεται ελάχιστα καθώς απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα σε ποσοστό 92%, ενώ ποσοστό μικρότερο από 10% απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών. Οι δευτερεύοντες

μεταβολίτες στα ούρα περιλαμβάνουν το N-καρβαμυλο-γλυκουρονίδιο βαρενικλίνης και την υδροξυβαρενικλίνη. Στην κυκλοφορία, η βαρενικλίνη περιλαμβάνει σε ποσοστό 91% υλικό σχετιζόμενο με το φάρμακο. Οι δευτερεύοντες κυκλοφορούντες μεταβολίτες περιλαμβάνουν N-καρβαμυλο-γλυκουρονίδιο βαρενικλίνης και N-γλυκοξυλοβαρενικλίνη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η βαρενικλίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (IC₅₀ > 6.400 ng/ml). Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που δοκιμάστηκε αν αναστέλλονται ήταν τα εξής: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4/5. Επίσης, σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα *in vitro*, αποδείχθηκε ότι η βαρενικλίνη δεν επάγει τη δράση των ενζύμων 1A2 και 3A4 του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η βαρενικλίνη είναι απίθανο να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως από ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της βαρενικλίνης είναι περίπου 24 ώρες. Η νεφρική απέκκριση της βαρενικλίνης επιτυγχάνεται κυρίως δια μέσω πειραματικής διήθησης παράλληλα με ενεργό σωληναριακή έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού μεταφορέα, OCT2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η βαρενικλίνη παρουσιάζει γραμμική κινητική όταν χορηγείται άπαξ (0,1 έως 3 mg) ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις 1 έως 3 mg/ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία, τη φυλή, το φύλο, τις συνήθειες καπνίσματος ή τη χρήση συγχωρηγουμένων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως έχει καταδειχθεί σε συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές μελέτες και φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της απουσίας σημαντικού ηπατικού μεταβολισμού, η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης παρέμεινε αμετάβλητη σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/λεπτό και ≤ 80 ml/λεπτό). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/λεπτό και ≤ 50 ml/λεπτό), η έκθεση στη βαρενικλίνη αυξήθηκε κατά 1,5 φορές έναντι των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/λεπτό). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), η έκθεση στη βαρενικλίνη αυξήθηκε κατά 2,1 φορές. Σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD), η βαρενικλίνη απομακρύνθηκε αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ηλικίας 65-75 ετών) είναι παρόμοια με αυτήν σε ενήλικες ασθενείς νεαρότερης ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.2). Όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική άπαξ και πολλαπλών δόσεων βαρενικλίνης έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως και 17 ετών και ήταν περίπου ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος των 0,5 έως 2 mg, το οποίο μελετήθηκε. Οι συνθήκες σταθερής κατάστασης της συστηματικής έκθεσης εφήβων ασθενών σωματικού βάρους > 55 kg, όπως αξιολογήθηκαν από την AUC (0-24), ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν για τις ίδιες δόσεις, στον ενήλικο πληθυσμό. Όταν

χορηγήθηκε 0,5 mg δύο φορές την ημέρα, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης της ημερήσιας έκθεσης της βαρενικλίνης ήταν, κατά μέσο όρο, υψηλότερες (κατά περίπου 40%) σε εφήβους ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 55 κιλά, σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό. Το CHAMPIX δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς, επειδή η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε αρσενικούς αρουραίους που χορηγήθηκε βαρενικλίνη για 2 έτη, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης του εμβρυϊκού τύπου λιπώματος (όγκος του φαιού λίπους). Στους απογόνους εγκύων αρουραίων που έλαβαν βαρενικλίνη, παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας και αύξηση της αντίδρασης έκπληξης σε ακουστικό ερέθισμα (βλ. παράγραφο 4.6). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται ότι είναι αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη έχει ενισχυτικές ιδιότητες μολονότι έχει χαμηλότερη δραστηριότητα από την νικοτίνη. Σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, η βαρενικλίνη έδειξε χαμηλή πιθανότητα κατάχρησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Φωσφορικό διασβέστιο άνυδρο
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Άνυδρο κolloειδές πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Λάκκα αργιλίου του ινδικού καρμινίου E132
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλες: 2 χρόνια.
Κυψέλες (Blisters): 3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλες (Blisters): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φιάλη από HDPE: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες αγωγής συντήρησης

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 28 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 56 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 28 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε χάρτινο κουτί.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 56 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε χάρτινο κουτί.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 112 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε χάρτινο κουτί.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, σε συσκευασία που περιέχει 140 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε χάρτινο κουτί.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου / πολυαιθυλένιο, ο οποίος περιέχει 56 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Ιουνίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CHAMPIX 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

CHAMPIX 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 0,5 mg περιέχει 0,5 mg βαρενικλίνης (ως τρυγικό οξύ).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο του 1 mg περιέχει 1 mg βαρενικλίνης (ως τρυγικό οξύ).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 4 mm x 8 mm, του 0,5 mg: Λευκά, αμφίκυρτα δισκία σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένα τα στοιχεία “Pfizer” στη μία πλευρά και “CHX 0.5” στην άλλη πλευρά.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 5 mm x 10 mm, του 1 mg: Γαλάζια, αμφίκυρτα δισκία σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένα τα στοιχεία “Pfizer” στη μία πλευρά και “CHX 1.0” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CHAMPIX ενδείκνυται για τη διακοπή του καπνίσματος σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg βαρενικλίνης δύο φορές την ημέρα μετά από τιτλοποίηση διάρκειας 1 εβδομάδας, ως εξής:

Ημέρες 1 – 3:	0,5 mg μία φορά την ημέρα
Ημέρες 4 – 7:	0,5 mg δύο φορές την ημέρα
Ημέρα 8 – Ολοκλήρωση θεραπείας:	1 mg δύο φορές την ημέρα

Ο ασθενής θα πρέπει να ορίσει μία ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος. Η χορήγηση του CHAMPIX θα πρέπει να αρχίζει συνήθως 1-2 εβδομάδες πριν από αυτήν την ημερομηνία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με CHAMPIX για 12 εβδομάδες.

Στους ασθενείς που έχουν διακόψει με επιτυχία το κάπνισμα μετά το πέρας των 12 εβδομάδων, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενός επιπλέον κύκλου θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων κατά τη διάρκεια του οποίου θα λαμβάνουν CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα για τη διατήρηση της αποχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξεταστεί η πρακτική σταδιακής προσέγγισης στη διακοπή του καπνίσματος με το CHAMPIX, για τους ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν είναι πρόθυμοι να διακόψουν απότομα το

κάπνισμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να μειώσουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας και να το διακόψουν έως το τέλος αυτής της περιόδου θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει, στη συνέχεια, να συνεχίσουν να λαμβάνουν CHAMPIX για 12 επιπλέον εβδομάδες, για συνολικό διάστημα 24 εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς που θέλουν να διακόψουν το κάπνισμα και οι οποίοι δεν το πέτυχαν κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με CHAMPIX ή που υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία, ενδέχεται να ωφεληθούν από άλλη μία προσπάθεια διακοπής με χρήση του CHAMPIX (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του CHAMPIX είναι δυνατή η προσωρινή ή η οριστική μείωση της δόσης στο 0,5 mg δύο φορές την ημέρα.

Κατά τη θεραπεία για την διακοπή του καπνίσματος, ο κίνδυνος υποτροπής είναι αυξημένος την περίοδο αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω του ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την κατάσταση των νεφρών ενός ηλικιωμένου ασθενούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/λεπτό και ≤ 80 ml/λεπτό) έως μετρίου βαθμού (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/λεπτό και ≤ 50 ml/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία.

Στους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι παρουσιάζουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 1 mg μία φορά την ημέρα.

Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), η συνιστώμενη δόση του CHAMPIX είναι 1 mg μία φορά την ημέρα. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίσει από το 0,5 mg μία φορά την ημέρα για τις 3 πρώτες ημέρες και στη συνέχεια να αυξηθεί σε 1 mg μία φορά την ημέρα. Λόγω ανεπαρκούς κλινικής εμπειρίας με το CHAMPIX σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, δε συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το CHAMPIX δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς, επειδή η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το CHAMPIX προορίζεται για χρήση από του στόματος και τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Το CHAMPIX μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση της διακοπής του καπνίσματος

Μεταβολές στη φυσιολογία ως αποτέλεσμα της διακοπής του καπνίσματος, με ή χωρίς θεραπεία με CHAMPIX, μπορεί να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων, για τα οποία μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δοσολογίας (παραδείγματα περιλαμβάνουν τη θεοφυλλίνη, τη βαρφαρίνη και την ινσουλίνη). Καθώς το κάπνισμα επάγει το CYP1A2, η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων των υποστρωμάτων του CYP1A2 στο πλάσμα.

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Μεταβολές στη συμπεριφορά ή τη σκέψη, άγχος, ψύχωση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, επιθετική συμπεριφορά, κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά, και απόπειρες αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα με CHAMPIX, σύμφωνα με την εμπειρία του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά.

Διεξήχθη μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό και εικονικό φάρμακο μελέτη, προκειμένου να συγκριθεί ο κίνδυνος σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβαμάτων σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος με βαρενικλίνη, βουπροπιόνη, επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο σημείο των νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών που είχαν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Η χρήση της βαρενικλίνης σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1 **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες – Μελέτη σε Άτομα με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής**).

Η καταθλιπτική διάθεση, σπανίως συμπεριλαμβανόμενων του αυτοκτονικού ιδεασμού και της απόπειρας αυτοκτονίας, μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα του συνδρόμου στέρησης της νικοτίνης.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανή εμφάνιση σοβαρών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που επιχειρούν να σταματήσουν το κάπνισμα με ή χωρίς θεραπεία. Εάν παρουσιαστούν σοβαρά νευροψυχιατρικά συμπτώματα κατά τη θεραπεία με βαρενικλίνη, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν αμέσως τη βαρενικλίνη και να επικοινωνήσουν με έναν επαγγελματία υγείας για επαναξιολόγηση της θεραπείας.

Ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών

Η διακοπή του καπνίσματος, με ή χωρίς φαρμακευτική θεραπεία, έχει συσχετιστεί με επιδείνωση υποκείμενων ψυχιατρικών νόσων (π.χ. κατάθλιψη).

Μελέτες διακοπής του καπνίσματος με το CHAMPIX έχουν παράσχει δεδομένα για ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια κλινική δοκιμή διακοπής του καπνίσματος, νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, ανεξάρτητα από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται αναλόγως.

Σπασμοί

Σε κλινικές δοκιμές και σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν υπάρξει αναφορές σπασμών σε ασθενείς που λάμβαναν CHAMPIX, με ή χωρίς ιστορικό σπασμών. Το CHAMPIX θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών ή άλλων καταστάσεων που πιθανόν να μειώνουν τον ουδό πρόκλησης σπασμών.

Διακοπή θεραπείας

Στο τέλος της θεραπείας, η διακοπή του CHAMPIX συσχετίστηκε με αυξημένη ευερεθιστότητα, παρόρμηση για κάπνισμα, κατάθλιψη και/ή αϋπνία σε ποσοστό μέχρι και 3% των ασθενών. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή αναλόγως και να συζητά ή να εξετάζει την ανάγκη για βαθμιαία μείωση της δόσης.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν CHAMPIX θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να ενημερώνουν τον ιατρό τους για την εμφάνιση νέων ή την επιδείνωση καρδιαγγειακών συμπτωμάτων και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. παράγραφο 5.1).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοιδήματος σε ασθενείς που λάμβαναν βαρενικλίνη. Κλινικά συμπτώματα συμπεριελάμβαναν οίδημα προσώπου, στόματος (γλώσσα, χείλη και ούλα), λαιμού (φάρυγγας και λάρυγγας) και άκρων. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές αγγειοιδήματος απειλητικού για τη ζωή, το οποίο έχρηζε επείγουσας ιατρικής φροντίδας λόγω αναπνευστικής καταστολής. Ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να διακόψουν την θεραπεία με βαρενικλίνη και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν επαγγελματία υγείας.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν επίσης υπάρξει σπάνιες, αλλά σοβαρές, αναφορές δερματικών αντιδράσεων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και του Πολύμορφου Ερυθήματος, σε ασθενείς που λάμβαναν βαρενικλίνη. Καθώς αυτές οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν την θεραπεία στο πρώτο σημείο εξανθήματος ή δερματικής αντίδρασης και να επικοινωνήσουν αμέσως με ένα επαγγελματία υγείας.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με βάση τα χαρακτηριστικά της βαρενικλίνης και την έως τώρα κλινική εμπειρία, το CHAMPIX δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας του CHAMPIX ή των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που αναφέρονται παρακάτω.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη είναι απίθανο να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική ουσιών που μεταβολίζονται πρωτίστως από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Επιπροσθέτως, εφόσον ο μεταβολισμός της βαρενικλίνης αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% της κάθαρσής της, οι δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το σύστημα κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης (βλ. παράγραφο 5.2) και, επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του CHAMPIX.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη δεν αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφοράς του ανθρώπινου νεφρού σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Επομένως, δραστικές ουσίες που αποβάλλονται μέσω νεφρικής απέκκρισης (π.χ. μετφορμίνη - βλ. παρακάτω) είναι απίθανο να επηρεαστούν από τη βαρενικλίνη.

Μετφορμίνη

Η βαρενικλίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης. Η μετφορμίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης.

Σιμετιδίνη

Η συγχορήγηση της σιμετιδίνης με τη βαρενικλίνη αύξησε τη συστηματική έκθεση της βαρενικλίνης κατά 29% λόγω μείωσης της νεφρικής κάθαρσης της βαρενικλίνης. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας, λόγω της συγχορήγησης σιμετιδίνης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση σιμετιδίνης και βαρενικλίνης.

Διγοξίνη

Η βαρενικλίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Βαρφαρίνη

Η βαρενικλίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης. Ο χρόνος προθρομβίνης (INR) δεν επηρεάστηκε από τη βαρενικλίνη. Η ίδια η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλκοόλ

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την όποια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ αλκοόλ και βαρενικλίνης. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αυξημένη τοξική επίδραση του οινοπνεύματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με βαρενικλίνη. Δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτών των περιστατικών και της χρήσης βαρενικλίνης.

Χρήση με άλλες θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος

Βουπροπιόνη

Η βαρενικλίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Θεραπεία υποκατάστατων νικοτίνης (NRT)

Όταν συγχορηγήθηκε βαρενικλίνη και διαδερμική NRT σε καπνιστές για 12 ημέρες, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης (διάμεση τιμή 2,6 mmHg) σε μέτρηση που έγινε την τελευταία ημέρα της μελέτης. Σε αυτήν τη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, κεφαλαλγίας, εμέτου, ζάλης, δυσπεψίας και κόπωσης ήταν μεγαλύτερη κατά τη χορήγηση του συνδυασμού από ότι κατά τη χορήγηση NRT μόνο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες διακοπής του καπνίσματος δεν έχουν μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών δεν κατέδειξαν δυσπλασική ή εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα, από τη χρήση της βαρενικλίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ.παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της βαρενικλίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βαρενικλίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η απόφαση να συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή να συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με CHAMPIX θα πρέπει να λαμβάνεται αφού εξεταστεί το όφελος του θηλασμού για το βρέφος, καθώς και το όφελος της θεραπείας με CHAMPIX για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της βαρενικλίνης στη γονιμότητα.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν απέδειξαν κίνδυνο για τους ανθρώπους βασιζόμενα σε συνήθεις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CHAMPIX ενδέχεται να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το CHAMPIX ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και παροδική απώλεια συνείδησης και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα και να μην παίρνουν μέρος σε άλλες ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να διαπιστωθεί εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η διακοπή του καπνίσματος, με ή χωρίς θεραπεία, σχετίζεται με διάφορα συμπτώματα. Για παράδειγμα, αίσθημα δυσφορίας ή καταθλιπτική διάθεση, αϋπνία, ευερεθιστότητα, απογοήτευση ή οργή, άγχος, δυσκολία στη συγκέντρωση, ανησυχία, μειωμένος καρδιακός ρυθμός, αύξηση της όρεξης ή του σωματικού βάρους, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα. Δεν έχει γίνει καμία προσπάθεια ούτε στα πλαίσια του σχεδιασμού, αλλά ούτε και στα πλαίσια ανάλυσης των μελετών του CHAMPIX να γίνει διαχωρισμός μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη φαρμακευτική θεραπεία της μελέτης ή αυτών που πιθανόν να σχετίζονται με τα συμπτώματα στέρησης της νικοτίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου βασίζονται στην αξιολόγηση δεδομένων από μελέτες φάσης 2-3 πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και επικαιροποιούνται βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων από 18 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, πριν και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, οι οποίες συμπεριελάμβαναν περίπου 5.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρενικλίνη.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση του 1 mg δυο φορές ημερησίως μετά από αρχική περίοδο τιτλοποίησης, η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν ναυτία (28,6%). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ναυτία εμφανίστηκε στα πρώτα στάδια της περιόδου θεραπείας, ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, και σπάνια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκλήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από ότι κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$)). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
Συχνές	Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα
Όχι συχνές	Μυκητίαση, ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο, όρεξη μειωμένη, όρεξη αυξημένη
Όχι συχνές	Υπεργλυκαιμία
Σπάνιες	Σακχαρώδης διαβήτης, πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Διαταραγμένα όνειρα, αϋπνία
Όχι συχνές	Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετικότητα, αντίδραση πανικού, σκέψη μη φυσιολογική, ανησυχία, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, κατάθλιψη*, άγχος*, ψευδαισθήσεις*, γενετήσια ορμή αυξημένη, γενετήσια ορμή μειωμένη
Σπάνιες	Ψύχωση, υπνοβασία, μη φυσιολογική συμπεριφορά, δυσφορία, βραδυφρενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Υπνηλία, ζάλη, δυσγευσία
Όχι συχνές	Σπασμός, τρόμος, λήθαργος, υπαισθησία
Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπέρτονία, δυσαρθρία, μη φυσιολογικός συντονισμός, υπογευσία, διαταραχή του κερκαδικού ρυθμού του ύπνου
Μη γνωστές	Παροδική απώλεια συνείδησης
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού
Σπάνιες	Σκότωμα, δυσχρωματισμός του σκληρού, μυδρίαση, φωτοφοβία, μυωπία, δακρύρροια αυξημένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, καρδιακός ρυθμός αυξημένος
Σπάνιες	Κολπική μαρμαρυγή, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, έπαρμα T εύρος μειωμένο
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αρτηριακή πίεση αυξημένη, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια, βήχας

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Όχι συχνές	Φλεγμονή ανώτερων αναπνευστικών οδών, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, δυσφωνία, αλλεργική ρινίτιδα, ερεθισμός του λαιμού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών, ρινόρροια
Σπάνιες	Άλγος λάρυγγα, ροχαλητό
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, οδονταλγία, δυσπεψία, μετεωρισμός, ξηροστομία
Όχι συχνές	Αιματοχεσία, γαστρίτιδα, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, ερυγή, αφθώδης στοματίτιδα, άλγος των ούλων
Σπάνιες	Αιματέμεση, μη φυσιολογικά κόπρανα, γλώσσα επίχρυστη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές	Ερύθημα, ακμή, υπεριδρωσία, νυκτερινοί ιδρώτες
Σπάνιες	Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και του Πολύμορφου Ερυθήματος, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Σπάνιες	Δυσκαμψία άρθρωσης, χονδρίτιδα πλευρού
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Συχνουρία, νυκτουρία
Σπάνιες	Γλυκοζουρία, πολουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Μηνορραγία
Σπάνιες	Κολπικό έκκριμα, σεξουαλική
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Θωρακικό άλγος, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακική δυσφορία, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας
Σπάνιες	Αίσθηση ψυχρού, κύστη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
Σπάνιες	Ανάλυση σπέρματος μη φυσιολογική, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, ασβέστιο αίματος μειωμένο
* Οι συχνότερες έχουν εκτιμηθεί από μία μελέτη παρακολούθησης ομάδων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος	

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται η λήψη καθιερωμένων υποστηρικτικών μέτρων, ανάλογα με τις ανάγκες.

Έχειδειχθεί ότι η βαρενικλίνη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει εμπειρία από αιμοκάθαρση μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, Φάρμακα για την αντιμετώπιση (διαταραχών) της εξάρτησης, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την εξάρτηση από τη νικοτίνη, κωδικός ATC: N07BA03

Μηχανισμός δράσης

Η βαρενικλίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους α4β2 νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης, όπου δρα ως μερικός αγωνιστής - μία ουσία που παρουσιάζει, αφενός, δράση αγωνιστή με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και, αφετέρου, δράση ανταγωνιστή παρουσία της νικοτίνης.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες *in vitro* και νευροχημικές μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι η βαρενικλίνη συνδέεται με τους α4β2 νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης και διεγείρει την επιτελούμενη μέσω υποδοχέων δράση, αλλά σε σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο από τη νικοτίνη. Η νικοτίνη ανταγωνίζεται για την ίδια θέση πρόσδεσης με τους ανθρώπινους α4β2 νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης (nAChR), για την οποία η βαρενικλίνη παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια. Επομένως, η βαρενικλίνη μπορεί να αναστείλει αποτελεσματικά την ικανότητα της νικοτίνης να ενεργοποιεί πλήρως τους α4β2 υποδοχείς και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, το νευρωνικό μηχανισμό που υποκρύπτεται κάτω από την ενίσχυση και την επιβράβευση που βιώνει κανείς όταν καπνίζει. Η βαρενικλίνη παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα και συνδέεται ισχυρότερα με τον α4β2 υπότυπο του υποδοχέα ($K_i=0,15$ nM), από ότι με άλλους κοινούς νικοτινικούς υποδοχείς (α3β4 $K_i=84$ nM, α7 $K_i=620$ nM, α1βγδ $K_i=3.400$ nM) ή μη νικοτινικούς υποδοχείς και μεταφορείς ($K_i > 1\mu\text{M}$, εκτός των 5-HT3 υποδοχέων: $K_i=350$ nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX στη διακοπή του καπνίσματος είναι συνέπεια της δράσης της βαρενικλίνης ως μερικού αγωνιστή στον α4β2 νικοτινικό υποδοχέα, όπου η πρόσδεσή της προκαλεί επίδραση επαρκή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της έντονης επιθυμίας για κάπνισμα και της στέρησης (δράση αγωνιστή), έχοντας παράλληλα ως αποτέλεσμα μία μείωση της επίδρασης του καπνίσματος ως προς την επιβράβευση και την ενίσχυση, μέσω της παρεμπόδισης της σύνδεσης της νικοτίνης στους α4β2 υποδοχείς (δράση ανταγωνιστή).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι θεραπείες διακοπής του καπνίσματος είναι πιθανότερο να επιτύχουν σε ασθενείς που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα και λαμβάνουν επιπλέον συμβουλές και υποστήριξη.

Η αποτελεσματικότητα του CHAMPIX στη διακοπή του καπνίσματος προσδιορίστηκε σε 3 κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν χρόνιους καπνιστές τσιγάρων (≥ 10 τσιγάρα ημερησίως). Δύο χιλιάδες

εξακόσιοι δεκαεννέα (2.619) ασθενείς έλαβαν CHAMPIX 1 mg BID (το οποίο τιτλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας), 669 ασθενείς έλαβαν βουπροπιόνη 150 mg BID (η οποία επίσης τιτλοποιήθηκε) και 684 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Συγκριτικές κλινικές μελέτες

Σε δύο πανομοιότυπες διπλά-τυφλές κλινικές δοκιμές έγινε προοπτική σύγκριση της αποτελεσματικότητας του CHAMPIX (1 mg δύο φορές την ημέρα), της βουπροπιόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (150 mg δύο φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου στη διακοπή του καπνίσματος. Σε αυτές τις μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων.

Το κύριο τελικό σημείο των δύο μελετών ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποσοστό συνεχούς διακοπής του καπνίσματος για 4 εβδομάδες (4W-CQR) από την εβδομάδα 9 έως και την εβδομάδα 12. Το κύριο τελικό σημείο για το CHAMPIX έδειξε την ανωτερότητά του από στατιστικής πλευράς έναντι της βουπροπιόνης και του εικονικού φαρμάκου.

Μετά τη φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων, ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) κατά την εβδομάδα 52. Ως CA ορίστηκε το ποσοστό όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και δεν κάπνισαν (ούτε μία ρουφηξιά από ένα τσιγάρο) από την Εβδομάδα 9 έως και την Εβδομάδα 52, ενώ η μέτρηση του εκπνεόμενου CO δεν ήταν > 10 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm).

Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρεται το 4W-CQR (εβδομάδες 9 έως και 12) και το ποσοστό CA (εβδομάδες 9 έως και 52) από τις μελέτες 1 και 2:

	Μελέτη 1 (n=1022)		Μελέτη 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA Εβδ. 9-52	4W CQR	CA Εβδ. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Βουπροπιόνη	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Εικονικό φάρμακο	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) CHAMPIX έναντι εικονικού φαρμάκου	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) CHAMPIX έναντι βουπροπιόνης	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Αναφερθείσα από τους ασθενείς έντονη επιθυμία για κάπνισμα, συμπτώματα στέρησης και ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος

Κατά τη διάρκεια της δραστικής θεραπείας, τόσο στη Μελέτη 1 όσο και στη Μελέτη 2, η έντονη επιθυμία και τα συμπτώματα στέρησης μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο CHAMPIX σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, το CHAMPIX μείωσε σημαντικά την ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος, που μπορεί να διαιωνίσει την καπνιστική συμπεριφορά σε ασθενείς που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας φάσης παρακολούθησης άνευ θεραπείας δε μετρήθηκε η επίδραση της βαρενικλίνης στην έντονη επιθυμία για κάπνισμα, τα συμπτώματα στέρησης και την ενισχυτική επίδραση του καπνίσματος.

Μελέτη διατήρησης της αποχής

Στην τρίτη μελέτη, αξιολογήθηκε το όφελος μίας επιπλέον θεραπείας με CHAMPIX διάρκειας 12 εβδομάδων στη διατήρηση της αποχής. Σε αυτήν τη μελέτη, οι ασθενείς (n = 1.927), έλαβαν ανοιχτή θεραπεία με CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα έως την Εβδομάδα 12, στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε CHAMPIX (1 mg δύο φορές την ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για ακόμη 12 εβδομάδες σε συνολική διάρκεια μελέτης 52 εβδομάδων.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του CO ποσοστό συνεχούς αποχής από την εβδομάδα 13 έως και την εβδομάδα 24 στη διπλά-τυφλή φάση θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) για το διάστημα από την εβδομάδα 13 έως και την εβδομάδα 52.

Αυτή η μελέτη έδειξε το όφελος μίας επιπρόσθετης θεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων με CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα στη διατήρηση της διακοπής του καπνίσματος έναντι του εικονικού φαρμάκου: η ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά το CA διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 52. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=602	Εικονικό φάρμακο n=604	Διαφορά (95% CI)	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)
CA* Εβδ. 13-24	70,6%	49,8%	20.8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* Εβδ. 13-52	44,0%	37,1%	6.9% (1,4%,12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Υπάρχει προς το παρόν περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση του CHAMPIX μεταξύ των ατόμων της μαύρης φυλής, ώστε να προσδιοριστεί η κλινική αποτελεσματικότητα.

Ευέλικτη ημερομηνία διακοπής μεταξύ των εβδομάδων 1 και 5

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βαρενικλίνης έχει αξιολογηθεί σε καπνιστές που είχαν την ευελιξία να διακόψουν το κάπνισμα μεταξύ των εβδομάδων 1 και 5 της θεραπείας. Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και ακολούθησαν μία περίοδο παρακολούθησης, άνευ θεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (CQR) (εβδομάδες 9-12) για τη βαρενικλίνη και το εικονικό φάρμακο ήταν 53,9% και 19,4%, αντίστοιχα (διαφορά=34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%) και το CA για τις εβδομάδες 9-24 ήταν 35,2% (βαρενικλίνη) έναντι 12,7% (εικονικό φάρμακο) (διαφορά=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Οι ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν έχουν τη δυνατότητα να ορίσουν μία ημερομηνία-στόχο διακοπής εντός των εβδομάδων 1-2, μπορεί να τους δοθεί η δυνατότητα να ξεκινήσουν τη θεραπεία και μετά να επιλέξουν τη δική τους ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος εντός 5 εβδομάδων.

Μελέτη σε ασθενείς που επαναπροβλήθηκαν σε θεραπεία με CHAMPIX:

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 494 ασθενών, οι οποίοι είχαν κάνει μία προηγούμενη προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος με CHAMPIX και είτε δεν πέτυχαν να το διακόψουν είτε υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία. Τα άτομα που εμφάνισαν κάποια ανησυχητική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας αποκλείστηκαν. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε CHAMPIX 1 mg δύο φορές ημερησίως (n=249) ή εικονικό φάρμακο (n=245) για 12 εβδομάδες θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηθηκαν για 40 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν λάβει CHAMPIX σε μία προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος στο παρελθόν (με ελάχιστη συνολική διάρκεια θεραπείας τις δύο εβδομάδες), τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από την ένταξή τους στη μελέτη και κάπνιζαν για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν CHAMPIX είχαν επιβεβαιωμένο μέσω του CO ανώτερο ποσοστό αποχής κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9 έως και 12 και από τις εβδομάδες 9 έως και 52, σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=249	Εικονικό φάρμακο n=245	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), τιμή p
CA* Εβδ. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* Εβδ. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Σταδιακή προσέγγιση στη διακοπή του καπνίσματος

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 52 εβδομάδων, 1.510 ατόμων που δεν μπορούσαν ή δεν ήταν πρόθυμα να διακόψουν το κάπνισμα σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων, αλλά ήταν πρόθυμα να μειώσουν σταδιακά το κάπνισμά τους σε διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη διακοπή. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε CHAMPIX 1 mg δύο φορές την ημέρα (n=760) είτε σε εικονικό φάρμακο (n=750) για 24 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν μετά από τη θεραπεία έως την εβδομάδα 52. Τα άτομα έλαβαν οδηγία να μειώσουν τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν κατά τουλάχιστον 50 τοις εκατό έως το τέλος των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας, ακολουθούμενη από περαιτέρω μείωση 50 τοις εκατό από την εβδομάδα τέσσερα έως την εβδομάδα οχτώ της θεραπείας, με στόχο την επίτευξη πλήρους αποχής έως τις 12 εβδομάδες. Μετά την αρχική φάση μείωσης των 12 εβδομάδων, τα άτομα συνέχισαν τη θεραπεία για άλλες 12 εβδομάδες. Τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με CHAMPIX είχαν σημαντικά υψηλότερο Ποσοστό Συνεχούς Αποχής συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα κύρια αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ποσοστά Συνεχούς Αποχής σε Άτομα υπό θεραπεία με Champix έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

	CHAMPIX n=760	Εικονικό φάρμακο n=750	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), τιμή p
CA* Εβδ. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
CA* Εβδ. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

*CA: Ποσοστό Συνεχούς Αποχής

Το προφίλ ασφάλειας του CHAMPIX σε αυτή τη μελέτη ήταν συνεπές με τις μελέτες πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Άτομα με καρδιαγγειακή νόσο

Το CHAMPIX αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε άτομα με σταθερή, καρδιαγγειακή νόσο (εκτός ή επιπλέον της υπέρτασης), η οποία είχε διαγνωσθεί για περισσότερο από 2 μήνες. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν CHAMPIX 1 mg δύο φορές ημερησίως (n=353) ή εικονικό φάρμακο (n=350), για 12 εβδομάδες και ακολούθως παρακολούθηθηκαν για 40 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (CQR) για τη βαρενικλίνη και για το εικονικό φάρμακο ήταν 47,3% και 14,3% αντίστοιχα και το CA για τις εβδομάδες 9-52 ήταν 19,8% (βαρενικλίνη) έναντι 7,4% (εικονικό φάρμακο).

Θάνατοι και σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκαν από μία επιτροπή που δεν γνώριζε την χορηγούμενη θεραπεία (blinded committee). Τα παρακάτω αξιολογηθέντα συμβάματα εκδηλώθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ σε καθεμία από τις θεραπευτικές ομάδες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ή σε μία περίοδο 30 ημερών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας): μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,1% έναντι 0,3% για το CHAMPIX και το εικονικό

φάρμακο, αντίστοιχα) και εισαγωγή σε νοσοκομείο για στηθάγχη (0,6% έναντι 1,1%). Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης χωρίς θεραπεία έως 52 εβδομάδες, τα αξιολογηθέντα συμβάματα συμπεριέλαβαν την ανάγκη για στεφανιαία επαναγγείωση (2,0% έναντι 0,6%), την εισαγωγή σε νοσοκομείο για στηθάγχη (1,7% έναντι 1,1%) και τη νέα διάγνωση περιφερικής αγγειακής νόσου (PVD) ή την εισαγωγή για διαδικασία σχετική με PVD (1,4% έναντι 0,6%). Κάποιοι ασθενείς για τους οποίους απαιτείτο στεφανιαία επαναγγείωση, υπέστησαν τη διαδικασία ως μέρος της αντιμετώπισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και εισαγωγής σε νοσοκομείο για στηθάγχη. Καρδιαγγειακός θάνατος συνέβη στο 0,3% των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους με CHAMPIX και στο 0,6% των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους με εικονικό φάρμακο, κατά τη διάρκεια της μελέτης των 52 εβδομάδων.

Μία μετα-ανάλυση 15 κλινικών δοκιμών, με θεραπεία διάρκειας ≥ 12 εβδομάδων, που περιελάμβανε 7.002 ασθενείς (4.190 σε CHAMPIX, 2.812 σε εικονικό φάρμακο), πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει συστηματικά την καρδιαγγειακή ασφάλεια του CHAMPIX. Η μελέτη σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο, που περιγράφεται παραπάνω συμπεριελήφθηκε στη μετα-ανάλυση.

Η κύρια ανάλυση της καρδιαγγειακής ασφάλειας περιελάμβανε την εμφάνιση και το χρόνο εμφάνισης ενός σύνθετου τελικού σημείου των Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων, που ορίζονται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα συμβάματα αυτά που συμπεριλήφθηκαν στο τελικό σημείο επιβεβαιώθηκαν από μία, ανεξάρτητη επιτροπή που δε γνώριζε την ενεργή θεραπεία (blinded committee). Συνολικά, ένας μικρός αριθμός Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση (CHAMPIX 7 [0,17%], εικονικό φάρμακο 2 [0,07%]). Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός Μείζονων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων εμφανίστηκαν έως και 30 ημέρες μετά τη θεραπεία (CHAMPIX 13 [0,31%], εικονικό φάρμακο 6 [0,21%]).

Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η έκθεση στο CHAMPIX είχε ως αποτέλεσμα μία αναλογία κινδύνου για Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά Συμβάματα της τάξεως του 2,83 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,76 έως 10,55, $p=0,12$) σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 1,95 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,79 έως 4,82, $p=0,15$) σε ασθενείς έως 30 ημέρες μετά τη θεραπεία. Τα παραπάνω είναι ισοδύναμα με μία κατ' εκτίμηση αύξηση των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων κατά 6,5 και των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων κατά 6,3 ανά 1.000 ασθενείς – έτη, ανάλογα με την έκθεση. Η αναλογία κινδύνου για Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά Συμβάματα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου επιπλέον του καπνίσματος σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου εκτός του καπνίσματος. Στη μετα-ανάλυση, υπήρξαν παρόμοια ποσοστά θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας (CHAMPIX 6 [0,14%], εικονικό φάρμακο 7 [0,25%]) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (CHAMPIX 2 [0,05%], εικονικό φάρμακο 2 [0,07%]) στις ομάδες που λάμβαναν CHAMPIX έναντι αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής

Η καρδιαγγειακή (ΚΑ) ασφάλεια του CHAMPIX αξιολογήθηκε στη Μελέτη σε Ασθενείς με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής (αρχική μελέτη: βλ. παράγραφο 5.1 – *Νευροψυχιατρική ασφάλεια*) και στην επέκτασή της χωρίς θεραπεία, τη Μελέτη Αξιολόγησης Καρδιαγγειακής Ασφάλειας, στην οποία εντάχθηκαν 4595 ασθενείς από τους 6293, οι οποίοι ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη (N=8058) και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52. Από όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην αρχική μελέτη, 1749 (21,7%) είχαν μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο και 644 (8,0%) είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως καθορίστηκε από τη βαθμολογία κατά Framingham.

Το κύριο τελικό σημείο καρδιαγγειακής ασφάλειας ήταν ο χρόνος έως την εμφάνιση μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (major adverse cardiovascular event, MACE), το οποίο ορίζεται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι θάνατοι και τα καρδιαγγειακά

συμβάματα αξιολογήθηκαν από μια ανεξάρτητη επιτροπή που δεν γνώριζε την ενεργή θεραπεία (blinded committee).

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την επίπτωση των Μεζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων (MACE) και τις Αναλογίες Κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου για όλες τις ομάδες θεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αθροιστικά για τη θεραπεία και έως 30 ημέρες μετά από αυτήν και έως το τέλος της μελέτης.

	CHAMPIX N=2016	Βουπροπιόνη N=2006	NRT N=2022	Εικονικό φάρμακο N=2014
<i>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 30 ημέρες μετά από αυτήν</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Έως το τέλος της μελέτης</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Η χρήση του CHAMPIX, της βουπροπιόνης και της NRT δεν σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε καπνιστές που έλαβαν θεραπεία επί έως και 12 εβδομάδες και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για έως 1 έτος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, παρόλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς μια συσχέτιση εξαιτίας του σχετικά μικρού αριθμού των συνολικών συμβαμάτων.

Ασθενείς με ήπια-μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του CHAMPIX (1 mg δύο φορές ημερησίως) για διακοπή καπνίσματος σε ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ, καταδείχτηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή. Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια ακολούθησαν μία περίοδο παρακολούθησης ακολουθούμενη από φάση άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επιβεβαιωμένο μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποσοστό διακοπής του καπνίσματος καθόλη τη διάρκεια 4 εβδομάδων (4W CQR) από την εβδομάδα 9 έως 12 και ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συνεχούς αποχής (CA) από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 52. Το προφίλ ασφαλείας της βαρενικλίνης, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ασφάλειας, ήταν συγκρίσιμο με αυτό που έχει αναφερθεί σε άλλες κλινικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα για το 4W CQR (εβδομάδες 9 έως 12) και το ποσοστό CA (εβδομάδες 9 έως 52) αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

	4W CQR (Εβδ. 9-12)	CA Εβδ. 9-52
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Εικονικό φάρμακο, (n = 251)	8,8%	5,6%
Λόγος πιθανοτήτων (CHAMPIX έναντι εικονικού φαρμάκου)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Μελέτη σε άτομα με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Η αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης επιβεβαιώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 525 ατόμων με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής τα τελευταία δύο έτη ή υπό σταθερή θεραπεία. Τα ποσοστά διακοπής σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν στον γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό συνεχούς αποχής μεταξύ των εβδομάδων 9-12 ήταν 35,9% στην ομάδα υπό θεραπεία με βαρενικλίνη έναντι 15,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) και μεταξύ των εβδομάδων 9-52 ήταν 20,3% έναντι 10,4% αντίστοιχα (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) στα άτομα που λάμβαναν βαρενικλίνη ήταν ναυτία (27,0% έναντι 10,4% για το εικονικό φάρμακο), κεφαλαλγία (16,8% έναντι 11,2%), διαταραγμένα όνειρα (11,3% έναντι 8,2%), αϋπνία (10,9% έναντι 4,8%) και ευερεθιστότητα (10,9% έναντι 8,2%). Οι ψυχιατρικές κλίμακες δεν κατέδειξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων βαρενικλίνης και εικονικού φαρμάκου, ούτε συνολική επιδείνωση της κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε καμία από τις δύο ομάδες.

Μελέτη σε άτομα με σταθερή σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή

Η ασφάλεια και η ανοχή της βαρενικλίνης αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή μελέτη με 128 συμμετέχοντες καπνιστές, με σταθερή σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή υπό αντιψυχωσική θεραπεία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε βαρενικλίνη (1 mg δύο φορές ημερησίως) ή σε εικονικό φάρμακο, για 12 εβδομάδες, με επιπλέον παρακολούθηση 12 εβδομάδων χωρίς λήψη φαρμάκου.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που λάμβαναν βαρενικλίνη ήταν ναυτία (23,8% έναντι 14,0% του εικονικού φαρμάκου), κεφαλαλγία (10,7% έναντι 18,6% του εικονικού φαρμάκου) και έμετος (10,7% έναντι 9,3% του εικονικού φαρμάκου). Μεταξύ των αναφερόμενων νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η αϋπνία ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας, σε $\geq 5\%$ των ασθενών, σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα της βαρενικλίνης από αυτό του εικονικού φαρμάκου (9,5% έναντι 4,7%).

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση της σχιζοφρένειας σε καμία από τις ομάδες θεραπείας, όπως μετρήθηκε με τις ψυχιατρικές κλίμακες και δεν υπήρχαν συνολικά μεταβολές στα εξωπυραμιδικά σημεία. Στην ομάδα της βαρενικλίνης, σε σύγκριση με αυτή του εικονικού φαρμάκου, μία μεγαλύτερη αναλογία ασθενών ανέφερε αυτοκτονικό ιδεασμό ή συμπεριφορά πριν την ένταξη στην μελέτη (ιστορικό στη διάρκεια ζωής) και μετά το πέρας της περιόδου σε δραστική θεραπεία (στις Ημέρες 33 έως 85, μετά την τελευταία δόση της θεραπείας). Κατά τη διάρκεια της περιόδου σε δραστική θεραπεία, η επίπτωση των σχετιζόμενων με αυτοκτονία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με βαρενικλίνη και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (11 έναντι 9,3% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυτοκτονία στη φάση της δραστικής θεραπείας, σε σύγκριση με τη φάση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ήταν αμετάβλητο στην ομάδα της βαρενικλίνης, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το ποσοστό αυτό ήταν χαμηλότερο στη φάση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρόλο που δεν υπήρξαν αυτοκτονίες, υπήρξε μία απόπειρα αυτοκτονίας ενός ατόμου που λάμβανε θεραπεία με βαρενικλίνη, του οποίου το ιστορικό στη διάρκεια ζωής περιελάμβανε αρκετές, παρόμοιες απόπειρες. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από αυτή τη μοναδική μελέτη διακοπής του καπνίσματος δεν είναι επαρκή ώστε να μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.

Μελέτη για τη Νευροψυχιατρική Ασφάλεια σε Άτομα με και χωρίς Ιστορικό Ψυχιατρικής Διαταραχής
Η βαρενικλίνη αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό και εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθηκαν άτομα με ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής (ψυχιατρική κοόρτη, N=4074) και άτομα χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής (μη ψυχιατρική κοόρτη, N=3984). Άτομα ηλικίας 18-75 ετών, που κάπνιζαν 10 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1:1 να λάβουν βαρενικλίνη 1 mg BID, βουπροπιόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (SR) 150 mg BID, επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης (NRT) 21 mg/ημέρα με βαθμιαία μείωση ή εικονικό φάρμακο, για μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Στη συνέχεια, παρακολούθηθηκαν για άλλες 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο σημείο των ακόλουθων νευροψυχιατρικών (NPS) ανεπιθύμητων ενεργειών: σοβαρά συμβάματα άγχους, κατάθλιψης, μη φυσιολογικής αίσθησης ή εχθρότητας και/ή μέτρια ή σοβαρά συμβάματα διέγερσης, επιθετικότητας, παραληρητικών ιδεών, ψευδαισθήσεων, ιδεασμού ανθρωποκτονίας, μανίας, πανικού, παράνοιας, ψύχωσης, αυτοκτονικού ιδεασμού, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή «επιτυχούς» αυτοκτονίας.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοστά του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά ομάδα θεραπείας, καθώς και οι διαφορές κινδύνου (RD) (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου στη **μη ψυχιατρική κοόρτη**.

Επιπλέον, στον πίνακα παρουσιάζεται το υποσύνολο του σύνθετου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σοβαρής μορφής:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη N=3984			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	990	989	1006	999
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Σύνθετο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ σοβαρής μορφής, n (%)	;	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Τα ποσοστά των συμβαμάτων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν χαμηλά σε όλες τις ομάδες θεραπείας και ήταν παρόμοια ή χαμηλότερα για καθεμία από τις δραστικές θεραπείες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η χρήση βαρενικλίνης, βουπροπιόνης και NRT στη μη ψυχιατρική κοόρτη δεν σχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τα 95% CI ήταν χαμηλότερα από μηδέν ή το περιελάμβαναν).

Το ποσοστό των ατόμων με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της σοβαρότητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης χωρίς θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη N=3984			
	Βαρενικλίνη N=990 n (%)	Βουπροπιόνη N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Εικονικό φάρμακο N=999 n (%)
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Αριθμός αξιολογηθέντων	988	983	996	995
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αριθμός αξιολογηθέντων	807	816	800	805
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	1 (0,1)	0	0
Αυτοκτονικός ιδεασμός	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Υπήρξε μία «επιτυχής» αυτοκτονία, η οποία σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ένα άτομο στη μη ψυχιατρική κοόρτη που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοστά του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά ομάδα θεραπείας, καθώς και οι διαφορές κινδύνου (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου στην **ψυχιατρική κοόρτη**. Παρουσιάζονται επίσης οι ξεχωριστές συνιστώσες του καταληκτικού σημείου.

Επιπλέον, στον πίνακα παρουσιάζεται το υποσύνολο του σύνθετου καταληκτικού σημείου νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σοβαρής μορφής:

	Ψυχιατρική κοόρτη N=4074			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	1026	1017	1016	1015
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Συνιστώσες κύριου καταληκτικού σημείου NPS ΑΕ, n (%):				
Άγχος ^α	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Κατάθλιψη ^α	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Μη φυσιολογική αίσθηση ^α	0	1 (0,1)	0	0
Εχθρότητα ^α	0	0	0	0
Διέγερση ^β	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Επιθετικότητα ^β	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Παραληρητικές ιδέες ^β	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ψευδαισθήσεις ^β	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ιδεασμός ανθρωποκτονίας ^β	0	0	0	0
Μανία ^β	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Πανικός ^β	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Παράνοια ^β	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Ψύχωση ^β	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Αυτοκτονική συμπεριφορά ^β	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός ^β	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
«Επιτυχής» αυτοκτονία ^β	0	0	0	0
Σύνθετο καταληκτικό σημείο NPS ΑΕ σοβαρής μορφής, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, ^αΒαθμός = ΑΕ σοβαρής μορφής, ^βΒαθμός = ΑΕ μέτριας και σοβαρής μορφής, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Σε κάθε ομάδα θεραπείας, αναφέρθηκαν περισσότερα συμβάματα στην ψυχιατρική κοόρτη από ότι στη μη ψυχιατρική κοόρτη και η επίπτωση των συμβαμάτων στο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν υψηλότερη για καθεμία από τις δραστικές θεραπείες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η χρήση βαρενικλίνης, βουπροπιόνης και NRT στην ψυχιατρική κοόρτη δεν συσχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τα 95% CI περιελάμβαναν το μηδέν).

Στην ψυχιατρική κοόρτη, το ποσοστό των ατόμων με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της σοβαρότητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (C-SSRS) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης χωρίς θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

	Ψυχιατρική κοόρτη N=4074			
	Βαρενικλίνη	Βουπροπιόνη	NRT	Εικονικό φάρμακο
	N=1026 n (%)	N=1017 n (%)	N=1016 n (%)	N=1015 n (%)
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Αριθμός αξιολογηθέντων	1017	1012	1006	1006
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αριθμός αξιολογηθέντων	833	836	824	791
Αυτοκτονική συμπεριφορά και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Αυτοκτονική συμπεριφορά	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Αυτοκτονικός ιδεασμός	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Δεν υπήρξε αναφορά «επιτυχών» αυτοκτονιών στην ψυχιατρική κοόρτη.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη στη μελέτη αυτή, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε μελέτες πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Και στις δύο κοόρτες, στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη καταδείχθηκε στατιστική ανωτερότητα στην επιβεβαιωμένη μέσω του CO αποχή, κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9 έως 12 και 9 έως 24, σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βουπροπιόνη, επίθεμα νικοτίνης ή εικονικό φάρμακο (βλ. παρακάτω πίνακα).

Τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

	Μη ψυχιατρική κοόρτη	Ψυχιατρική κοόρτη
CA 9-12 n/N (%)		
Βαρενικλίνη	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Βουπροπιόνη	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Εικονικό φάρμακο	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Συγκρίσεις θεραπειών: Λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) (95% CI), τιμή p		
Βαρενικλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Βουπροπιόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT έναντι εικονικού φαρμάκου	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Βαρενικλίνη έναντι βουπροπιόνης	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Βαρενικλίνη έναντι NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Βαρενικλίνη	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Βουπροπιόνη	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Εικονικό φάρμακο	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Συγκρίσεις θεραπειών: Λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) (95% CI), τιμή p		
Βαρενικλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Βουπροπιόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT έναντι εικονικού φαρμάκου	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Βαρενικλίνη έναντι βουπροπιόνης	1,49 (1,20, 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Βαρενικλίνη έναντι NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = ποσοστό συνεχούς αποχής, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NRT=επίθεμα θεραπείας υποκατάστατων νικοτίνης

Νευροψυχιατρική Ασφάλεια: Μετα-αναλύσεις και μελέτες παρατήρησης

Από τις αναλύσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών δεν προέκυψαν αποδείξεις αυξημένου κινδύνου για σοβαρά νευροψυχιατρικά συμβλήματα με τη βαρενικλίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, οι ανεξάρτητες μελέτες παρατήρησης δεν έχουν παράσχει υποστηρικτικά στοιχεία για την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβαμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί θεραπεία υποκατάστατων νικοτίνης (NRT) ή βουπροπιόνη.

Διακοπή της θεραπείας

Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 11,4% για τη βαρενικλίνη έναντι 9,7% για το εικονικό φάρμακο. Σε αυτήν την ομάδα, οι συχνότερες διακοπές της θεραπείας για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρενικλίνη ήταν οι εξής: ναυτία (2,7% έναντι 0,6% για το εικονικό φάρμακο), κεφαλαλγία (0,6% έναντι 1,0% για το εικονικό φάρμακο), αϋπνία (1,3% έναντι 1,2% για το εικονικό φάρμακο) και διαταραγμένα όνειρα (0,2% έναντι 0,2% για το εικονικό φάρμακο).

Αναλύσεις κλινικών δοκιμών:

Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών με 1907 συμμετέχοντες ασθενείς (1130 υπό βαρενικλίνη, 777 υπό εικονικό φάρμακο), προκειμένου να αξιολογηθούν ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως αυτά δηλώθηκαν στην κλίμακα αξιολόγησης της βαρύτητας της αυτοκτονικότητας του Πανεπιστημίου Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale — C-SSRS). Η εν λόγω μετα-ανάλυση περιελάμβανε μία δοκιμή (N=127) σε ασθενείς με ιστορικό σχιζοφρένειας ή σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής και μια άλλη δοκιμή (N=525) σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν καμία αύξηση στην επίπτωση του αυτοκτονικού ιδεασμού και/ή της αυτοκτονικής συμπεριφοράς στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Από τους 55 ασθενείς που ανέφεραν αυτοκτονικό ιδεασμό ή αυτοκτονική συμπεριφορά, οι 48 (24 υπό βαρενικλίνη, 24 υπό εικονικό φάρμακο) προέρχονταν από τις δύο δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό σχιζοφρένειας/σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής ή κατάθλιψης. Λίγοι ασθενείς ανέφεραν τέτοια συμβάντα στις άλλες τρεις δοκιμές (4 υπό βαρενικλίνη, 3 υπό εικονικό φάρμακο).

Αριθμός Ασθενών και Αναλογία Κινδύνου για τον Αυτοκτονικό Ιδεασμό και/ή την Αυτοκτονική Συμπεριφορά που αναφέρθηκαν στην κλίμακα C-SSRS από μια Μετα-Ανάλυση 5 Κλινικών Δοκιμών Σύγκρισης της Βαρενικλίνης έναντι Εικονικού Φαρμάκου:

	Βαρενικλίνη (N=1130)	Εικονικό φάρμακο (N=777)
Ασθενείς με αυτοκτονικό ιδεασμό και/ή αυτοκτονική συμπεριφορά* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Έτη ασθενών έκθεσης	325	217
Αναλογία κινδύνου # (RR, 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Από αυτούς, ένας ασθενής σε κάθε σκέλος θεραπείας ανέφερε αυτοκτονική συμπεριφορά

** Ασθενείς που εκδήλωσαν συμβάντα έως και 30 ημέρες μετά τη θεραπεία, τα % δεν είναι σταθμισμένα ανά μελέτη

RR ποσοστών επίπτωσης ανά 100 έτη ασθενών

Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 18 διπλά τυφλών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, προκειμένου να αξιολογηθεί η νευροψυχιατρική ασφάλεια της βαρενικλίνης. Οι δοκιμές αυτές περιελάμβαναν τις 5 δοκιμές που περιγράφονται παραπάνω, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα C-SSRS και συνολικά 8521 ασθενείς (5072 υπό βαρενικλίνη, 3449 υπό εικονικό φάρμακο), ορισμένοι από τους οποίους είχαν ψυχιατρικές παθήσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια επίπτωση συνδυασμένων νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτός από τις διαταραχές ύπνου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με αναλογία κινδύνου (RR) 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από αυτές τις 18 δοκιμές έδειξαν παρόμοιο ποσοστό επίπτωσης για τις μεμονωμένες κατηγορίες ψυχιατρικών συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τις συχνότερα αναφερόμενες ($\geq 1\%$) κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ψυχιατρική ασφάλεια, εκτός από τις διαταραχές ύπνου.

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών βάσει των συγκεντρωτικών δεδομένων από 18 κλινικές δοκιμές:

	Βαρενικλίνη (N=5072)	Εικονικό φάρμακο (N=3449)
Αγχώδεις διαταραχές και συμπτώματα	253 (5,0)	206 (6,0)
Καταθλιπτικές διαταραχές της διάθεσης	179 (3,5)	108 (3,1)
Διαταραχές της διάθεσης NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = Που δεν Ταξινομούνται Αλλού

Οι αριθμοί (ποσοστά) αντιστοιχούν στον αριθμό των ασθενών που αναφέρουν το συμβάν

Μελέτες παρατήρησης

Τέσσερις μελέτες παρατήρησης, καθεμία από τις οποίες περιελάμβανε από 10.000 έως 30.000 χρήστες βαρενικλίνης στις προσαρμοσμένες αναλύσεις, συνέκριναν τον κίνδυνο σοβαρών νευροψυχιατρικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλείων για νευροψυχιατρικούς λόγους και των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αυτοτραυματισμών, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρενικλίνη, έναντι των ασθενών με συνταγογραφημένη NRT ή βουπροπιόνη. Όλες οι μελέτες ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης και περιελάμβαναν ασθενείς με και χωρίς ψυχιατρικό ιστορικό. Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν στατιστικές μέθοδοι για τον έλεγχο των παραγόντων σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της προτιμητέας τάσης συνταγογράφησης βαρενικλίνης σε ασθενείς με καλύτερη υγεία, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει πιθανότητα συγχυτικής επίδρασης.

Δύο από τις μελέτες κατέδειξαν ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς τον κίνδυνο νοσηλείας για νευροψυχιατρικούς λόγους μεταξύ των χρηστών βερενικλίνης και των χρηστών επιθεμάτων νικοτίνης (αναλογία κινδύνου [HR] 1,14, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,56-2,34 στην πρώτη μελέτη και 0,76, 95% CI: 0,40-1,46 στη δεύτερη μελέτη). Η ισχύς για την ανίχνευση των διαφορών σε αυτές τις δύο μελέτες ήταν περιορισμένη. Η τρίτη μελέτη δεν κατέδειξε καμία διαφορά ως προς τον κίνδυνο εκδήλωσης ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή κατά την εισαγωγή για νοσηλεία, μεταξύ των χρηστών βερενικλίνης και των χρηστών βουπροπιόνης (HR 0,85, 95% CI: 0,55-1,30). Με βάση τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η βουπροπιόνη πιθανόν να σχετίζεται με νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από την τέταρτη μελέτη δεν προέκυψε καμία ένδειξη για υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αυτοτραυματισμών (HR 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) στους ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί βερενικλίνη, συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί NRT. Οι περιπτώσεις διαπιστωμένης αυτοκτονίας ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των τριών μηνών μετά την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής (δύο περιστατικά σε 31.260 χρήστες βαρενικλίνης και έξι περιστατικά σε 81.545 χρήστες NRT).

Μελέτη κοορτών σε εγκυμοσύνη

Σε μια μελέτη κοορτών βάσει πληθυσμού συγκρίθηκαν βρέφη που εκτέθηκαν στο CHAMPIX *in utero* (N=335) με βρέφη τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (N=78.412) και με βρέφη τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που δεν κάπνιζαν (N=806.438). Στη μελέτη αυτή, τα βρέφη που εκτέθηκαν στο CHAMPIX *in utero* είχαν χαμηλότερα ποσοστά συγγενών διαμαρτιών (3,6% έναντι 4,3%), τοκετών νεκρών εμβρύων (0,3% έναντι 0,5%), πρόωρων τοκετών (7,5% έναντι 7,9%), μικρών για την ηλικία κύησης (12,5% έναντι 17,1%) και πρόωρης ρήξης των υμένων (3,6% έναντι 5,4%) σε σύγκριση με τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βαρενικλίνης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 312 ασθενών, ηλικίας 12 έως 19 ετών, οι οποίοι κάπνιζαν, κατά μέσο όρο, τουλάχιστον 5 τσιγάρα την ημέρα, κατά τη διάρκεια των 30 ημερών πριν από τη στρατολόγηση και είχαν βαθμολογία τουλάχιστον 4 στην κλίμακα της εξέτασης Fagerstrom για την εξάρτηση από τη νικοτίνη. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά ηλικία (12–16 ετών και 17–19 ετών) και κατά σωματικό βάρος (≤ 55 kg και > 55 kg). Μετά από τιτλοποίηση διάρκειας δύο εβδομάδων, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη βαρενικλίνης με σωματικό βάρος > 55 kg έλαβαν 1 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα υψηλής δόσης) ή 0,5 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης), ενώ οι ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 55 kg έλαβαν 0,5 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα υψηλής δόσης) ή 0,5 mg μία φορά ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης). Οι

ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια περίοδο άνευ θεραπείας διάρκειας 40 εβδομάδων, μαζί με συμβουλές κατάλληλες για την ηλικία τους σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ο παρακάτω πίνακας από την παραπάνω παιδιατρική μελέτη παρουσιάζει μια σύγκριση των ποσοστών συνεχούς αποχής (continuous abstinence rates, CAR) από τις εβδομάδες 9–12, όπως επιβεβαιώθηκε με εξέταση κοτινίνης ούρων, για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης στην ομάδα πλήρους ανάλυσης και για τον πληθυσμό ηλικίας 12–17 ετών.

CAR 9-12 (%)	Σύνολο n/N (%)	12 έως 17 ετών n/N (%)
Υψηλή δόση βαρενικλίνης	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Χαμηλή δόση βαρενικλίνης	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Εικονικό φάρμακο	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Συγκρίσεις θεραπειών		
	Λόγος πιθανοτήτων για το CAR 9-12 (95% CI) [τιμή p]	
Υψηλή δόση βαρενικλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Χαμηλή δόση βαρενικλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Αυτή η τιμή p δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική. Οι προκαθορισμένες διαδικασίες στατιστικών ελέγχων διακόπηκαν αφότου η σύγκριση της θεραπείας με βαρενικλίνη υψηλής δόσης έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο στη συνολική μελέτη δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, n = αριθμός ασθενών οι οποίοι, σε κάθε επίσκεψη από τις εβδομάδες 9 έως 12 (συμπεριλαμβανομένης), ανέφεραν ότι δεν κάπνισαν και δεν χρησιμοποίησαν άλλα προϊόντα που περιέχουν νικοτίνη από την τελευταία επίσκεψη της μελέτης/τελευταία επικοινωνία (στην καταγραφή χρήσης νικοτίνης) και σε οποιαδήποτε από αυτές τις επισκέψεις επιβεβαιώθηκε ότι έχουν διακόψει, με βάση την εξέταση κοτινίνης ούρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαρενικλίνης στο πλάσμα παρατηρούνται συνήθως σε διάστημα 3-4 ωρών μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων από το στόμα σε υγιείς εθελοντές, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν σε διάστημα 4 ημερών. Η απορρόφηση είναι κατ' ουσίαν πλήρης, μετά τη χορήγηση από το στόμα και η συστηματική διαθεσιμότητα είναι υψηλή. Η βιοδιαθεσιμότητα της βαρενικλίνης όταν χορηγείται από το στόμα δεν επηρεάζεται από το φαγητό ή την ώρα χορήγησης μέσα στη μέρα.

Κατανομή

Η βαρενικλίνη κατανέμεται στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 415 λίτρα (% συντελεστή διασποράς (CV) = 50) σε συνθήκες σταθερής κατάστασης. Η σύνδεση της βαρενικλίνης με πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή ($\leq 20\%$) και ανεξάρτητη τόσο από την ηλικία όσο και από τη νεφρική λειτουργία. Στα τρωκτικά, η βαρενικλίνη μεταφέρεται μέσω του πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η βαρενικλίνη μεταβολίζεται ελάχιστα καθώς απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα σε ποσοστό 92%, ενώ ποσοστό μικρότερο από 10% απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών. Οι δευτερεύοντες μεταβολίτες στα ούρα περιλαμβάνουν το N-καρβαμυλο-γλυκουρονίδιο βαρενικλίνης και την υδροξυβαρενικλίνη. Στην κυκλοφορία, η βαρενικλίνη περιλαμβάνει σε ποσοστό 91% υλικό σχετιζόμενο με το φάρμακο. Οι δευτερεύοντες κυκλοφορούντες μεταβολίτες περιλαμβάνουν N-καρβαμυλο-γλυκουρονίδιο βαρενικλίνης και N-γλυκοζυλοβαρενικλίνη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η βαρενικλίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 ($IC_{50} > 6.400 \text{ ng/ml}$). Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που δοκιμάστηκε αν αναστέλλονται ήταν τα εξής: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4/5. Επίσης, σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα *in vitro*, αποδείχθηκε ότι η βαρενικλίνη δεν επάγει τη δράση των ενζύμων 1A2 και 3A4 του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η βαρενικλίνη είναι απίθανο να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως από ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της βαρενικλίνης είναι περίπου 24 ώρες. Η νεφρική απέκκριση της βαρενικλίνης επιτυγχάνεται κυρίως δια μέσω σπειραματικής διήθησης παράλληλα με ενεργό σωληναριακή έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού μεταφορέα, OCT2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η βαρενικλίνη παρουσιάζει γραμμική κινητική όταν χορηγείται άπαξ (0,1 έως 3 mg) ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις 1 έως 3 mg/ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία, τη φυλή, το φύλο, τις συνήθειες καπνίσματος ή τη χρήση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως έχει καταδειχθεί σε συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές μελέτες και φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της απουσίας σημαντικού ηπατικού μεταβολισμού, η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης παρέμεινε αμετάβλητη σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $> 50 \text{ ml/λεπτό}$ και $\leq 80 \text{ ml/λεπτό}$). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $\geq 30 \text{ ml/λεπτό}$ και $\leq 50 \text{ ml/λεπτό}$), η έκθεση στη βαρενικλίνη αυξήθηκε κατά 1,5 φορά έναντι των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $> 80 \text{ ml/λεπτό}$). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/λεπτό}$), η έκθεση στη βαρενικλίνη αυξήθηκε κατά 2,1 φορές. Σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD), η βαρενικλίνη απομακρύνθηκε αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ηλικίας 65-75 ετών) είναι παρόμοια με αυτήν σε ενήλικες ασθενείς νεαρότερης ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.2). Όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική άπαξ και πολλαπλών δόσεων βαρενικλίνης έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως και 17 ετών και ήταν περίπου ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος των 0,5 έως 2 mg, το οποίο μελετήθηκε. Οι συνθήκες σταθερής κατάστασης της συστηματικής έκθεσης εφήβων ασθενών σωματικού βάρους $> 55 \text{ kg}$, όπως αξιολογήθηκαν από την AUC (0-24), ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν για τις ίδιες δόσεις, στον ενήλικο πληθυσμό. Όταν χορηγήθηκε 0,5 mg δύο φορές την ημέρα, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης της ημερήσιας έκθεσης της βαρενικλίνης ήταν, κατά μέσο όρο, υψηλότερες (κατά περίπου 40%) σε εφήβους ασθενείς με σωματικό βάρος $\leq 55 \text{ κιλά}$, σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό. Το

CHAMPIX δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς, επειδή η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε αρσενικούς αρουραίους που χορηγήθηκε βαρενικλίνη για 2 έτη, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης του εμβρυϊκού τύπου λιπώματος (όγκος του φαιού λίπους). Στους απογόνους εγκύων αρουραίων που έλαβαν βαρενικλίνη, παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας και αύξηση της αντίδρασης έκπληξης σε ακουστικό ερέθισμα (βλ. παράγραφο 4.6). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται ότι είναι αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βαρενικλίνη έχει ενισχυτικές ιδιότητες μολονότι έχει χαμηλότερη δραστηριότητα από την νικοτίνη. Σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, η βαρενικλίνη έδειξε χαμηλή πιθανότητα κατάχρησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων
Δισκία των 0,5 mg και 1 mg
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Φωσφορικό διασβέστιο άνυδρο
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Δισκίο του 0,5 mg
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Τριακετίνη

Δισκίο του 1 mg
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Λάκκα αργιλίου του ινδικού καρμινίου E132
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες (Blisters): 3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες για την έναρξη της θεραπείας

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, που αποτελούνται από 1 διάφανη κυψέλη με 11 x 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και μία δευτέρα διάφανη κυψέλη με 14 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, που αποτελούνται από 1 διάφανη κυψέλη με 11 x 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και μία δευτέρα διάφανη κυψέλη με 14 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε χάρτινο κουτί.

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, που αποτελούνται από 1 διάφανη κυψέλη με 11 x 0,5 mg και 14 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 1 διάφανη κυψέλη με 28 ή 2 διάφανες κυψέλες με 14 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία.

Ένα εξωτερικό κουτί που περιέχει:

Κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος, που αποτελούνται από μία διάφανη κυψέλη με 11 x 0,5 mg και 14 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 1 διάφανη κυψέλη με 28 ή 2 διάφανες κυψέλες με 14 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μέσα σε εξωτερική θερμοκολλημένη χάρτινη συσκευασία και κυψέλες από PCTFE/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος μέσα σε δύο εξωτερικές θερμοκολλημένες χάρτινες συσκευασίες, εκ των οποίων κάθε μία περιέχει 56 x 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Συσκευασίες για την έναρξη της θεραπείας:

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Ιουνίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.