

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Varenicline Glenmark 0,5 mg potahované tablety

Varenicline Glenmark 1 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,5 mg vareniklinu (ve formě vareniklin-tartrátu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg vareniklinu (ve formě vareniklin-tartrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

0,5 mg potahované tablety: Bílé až téměř bílé bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky, 4 mm x 8 mm, s vyraženým „0,5“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

1 mg potahované tablety: Světle modré, bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky, 5 mm x 10 mm, s vyraženým „1,0“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

### 4.2 KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Varenicline Glenmark je indikován k odvykání kouření u dospělých.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

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

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

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

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

Pro pacienti, kteří jsou motivováni přestat kouřit a kterým se nepodařilo přestat kouřit během předcházející léčby přípravkem Varenicline Glenmark nebo kteří po léčbě znovu začali kouřit, mohou profitovat z dalšího pokusu o ukončení kouření s přípravkem Varenicline Glenmark (viz bod 5.1).

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

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

#### *Zvláštní populace*

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou (stanovená clearance kreatininu  $> 50$  ml/min a  $\leq 80$  ml/min) až středně těžkou (stanovená clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min a  $\leq 50$  ml/min) poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

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

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Varenicline Glenmark se nedoporučuje u pediatrických pacientů, protože jeho účinnost u této populace nebyla prokázána (viz body 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Přípravek Varenicline Glenmark je určen k perorálnímu podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou, aby se zajistilo správné uvolňování a vstřebávání léčivé látky. Žvýkání nebo rozlomení tablet může změnit jejich biologickou dostupnost a snížit terapeutickou účinnost.

Přípravek Varenicline Glenmark lze užívat s jídlem i bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky odvykání kouření

Fyziologické změny vyplývající z odvykání kouření, při léčbě přípravkem Varenicline Glenmark nebo bez ní, mohou ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčivých přípravků,

jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theofylin, warfarin a inzulin). Protože kouření indukuje CYP1A2, může odvykání kouření způsobit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP1A2.

### Neuropsychiatrické symptomy

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kteří se pokoušeli přestat kouřit pomocí vareniklinu hlášeny změny v chování nebo myšlení, úzkost, psychóza, změny nálad, agresivní chování, deprese, sebevražedné myšlenky a chování a sebevražedné pokusy.

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

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

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

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

### Psychiatrické onemocnění v anamnéze

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

Studie s odvykáním kouření zaměřené na vareniklin poskytla data u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz bod 5.1).

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

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

### Epileptické záchvaty

Z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh existují v souvislosti s léčbou vareniklinem hlášení výskytu epileptických záchvatů u pacientů s předchozí anamnézou epileptických záchvatů i bez ní. Přípravek Varenicline Glenmark je třeba u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných onemocnění, která mohou snižovat práh pro vznik záchvatů, používat s opatrností.

### Ukončení léčby

Na konci léčby bylo vysazení vareniklinu spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí a/nebo insomnií až u 3 % pacientů. Předepisující lékař má pacienta patřičně poučit a prodiskutovat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.

### Kardiovaskulární příhody

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

### Hypersenzitivní reakce

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

### Kožní reakce

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

### Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

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

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

### Metformin

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

### Cimetidin

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

### Digoxin

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

### Warfarin

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

### Alkohol

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

### Použití s jinými léčivými přípravky k odvykání kouření

#### *Bupropion*

Vareniklin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu.

#### *Nikotinová substituční terapie (NRT – Nicotine replacement therapy)*

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

Bezpečnost a účinnost vareniklinu v kombinaci s dalšími přípravky k odvykání kouření nebyla hodnocena.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vareniklinu na fertilitu.

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Varenicline Glenmark může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Varenicline Glenmark může způsobovat závratě, somnolenci a přechodnou ztrátu vědomí, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit,

obsluhovat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, jestli tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

##### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

| <b>Třídy orgánových systémů</b>            | <b>Nežádoucí účinky</b>                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekce a infestace</b>                 |                                                                                                                                                     |
| Velmi časté                                | Nazofaryngitida                                                                                                                                     |
| Časté                                      | Bronchitida, sinusitida                                                                                                                             |
| Méně časté                                 | Mykotická infekce, virová infekce                                                                                                                   |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> |                                                                                                                                                     |
| Vzácné                                     | Snížení počtu trombocytů                                                                                                                            |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>        |                                                                                                                                                     |
| Časté                                      | Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu                                                                             |
| Méně časté                                 | Hyperglykemie                                                                                                                                       |
| Vzácné                                     | Diabetes mellitus, polydipsie                                                                                                                       |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>               |                                                                                                                                                     |
| Velmi časté                                | Abnormální sny, insomnie                                                                                                                            |
| Méně časté                                 | Sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese*, úzkost*, halucinace*, zvýšení libida, snížení libida |
| Vzácné                                     | Psychóza, somnambulismus, abnormální chování, dysforie, bradyfrenie                                                                                 |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |                                                                                                                                                     |
| Velmi časté                                | Bolest hlavy                                                                                                                                        |
| Časté                                      | Somnolence, závratě, dysgeuzie                                                                                                                      |
| Méně časté                                 | Epileptický záchvat, tremor, letargie, hypestezie                                                                                                   |
| Vzácné                                     | Cerebrovaskulární příhoda, hypertonie, dysartrie, poruchy koordinace, hypogeuzie, porucha cirkadiálního spánkového rytmu                            |
| Není známo                                 | Přechodná ztráta vědomí                                                                                                                             |
| <b>Poruchy oka</b>                         |                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                 | Konjunktivitida, bolest očí                                                                                                                         |
| Vzácné                                     | Skotom, zbarvení skléry, mydriáza, fotofobie, myopie, zvýšené slzení                                                                                |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>            |                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                 | Tinnitus                                                                                                                                            |

| <b>Třída orgánových systémů</b>                                       | <b>Nežádoucí účinky</b>                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Srdeční poruchy</b>                                                |                                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                                            | Infarkt myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, zvýšená tepová frekvence                                                                                 |
| Vzácné                                                                | Fibrilace síní, deprese segmentu ST na EKG, pokles amplitudy vlny T na EKG                                                                                          |
| <b>Cévní poruchy</b>                                                  |                                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                                            | Zvýšení krevního tlaku, nával horka                                                                                                                                 |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>                     |                                                                                                                                                                     |
| Časté                                                                 | Dyspnoe, kašel                                                                                                                                                      |
| Méně časté                                                            | Zánět horních cest dýchacích, kongesce respiračního traktu, dysfonie, alergická rýma, podráždění krku, kongesce sinů, syndrom kašle horních cest dýchacích, rinorea |
| Vzácné                                                                | Laryngeální bolest, chrápání                                                                                                                                        |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                                     |                                                                                                                                                                     |
| Velmi časté                                                           | Nauzea                                                                                                                                                              |
| Časté                                                                 | Refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa, průjem, distenze břicha, bolest břicha, bolest zubů, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech                                 |
| Méně časté                                                            | Hematochezie, gastritida, změna vyprazdňování stolice, říhání, aftózní stomatitida, bolest dásní                                                                    |
| Vzácné                                                                | Hematemaze, neobvyklá stolice, povlak na jazyku                                                                                                                     |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                                  |                                                                                                                                                                     |
| Časté                                                                 | Vyrážka, pruritus                                                                                                                                                   |
| Méně časté                                                            | Erytém, akné, hyperhidróza, noční pocení                                                                                                                            |
| Vzácné                                                                | Závažné kožní reakce, zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, angioedém                                                                       |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>           |                                                                                                                                                                     |
| Časté                                                                 | Artralgie, myalgie, bolest zad                                                                                                                                      |
| Méně časté                                                            | Svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku                                                                                                                    |
| Vzácné                                                                | Ztuhlost kloubů, kostochondritida                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                                 |                                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                                            | Polakisurie, nykturie                                                                                                                                               |
| Vzácné                                                                | Glykosurie, polyurie                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                           |                                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                                            | Menoragie                                                                                                                                                           |
| Vzácné                                                                | Vaginální výtok, sexuální dysfunkce                                                                                                                                 |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>                      |                                                                                                                                                                     |
| Časté                                                                 | Bolest na hrudi, únava                                                                                                                                              |
| Méně časté                                                            | Hrudní diskomfort, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, astenie, malátnost                                                                                    |
| Vzácné                                                                | Zimnice, cysta                                                                                                                                                      |
| <b>Vyšetření</b>                                                      |                                                                                                                                                                     |
| Časté                                                                 | Odchytky funkčních jaterních testů                                                                                                                                  |
| Vzácné                                                                | Abnormální výsledky analýzy spermatu, zvýšení C-reaktivního proteinu, snížení hladiny kalcia v krvi                                                                 |
| *Četnosti jsou odhadnuty z peregistrační observační kohortové studie. |                                                                                                                                                                     |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).



## 4.9 Předávkování

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

Účinnost vareniklinu při odvykání kouření byla demonstrována ve 3 klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret ( $\geq 10$  cigaret denně); Dva tisíce šest set devatenáct (2619) pacientů užívalo vareniklin v dávce 1 mg 2x denně (s titrací během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také s titrací) a 684 pacientů užívalo placebo.

#### *Srovnávací klinické studie*

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

Primárním cílovým parametrem obou studií bylo prokázání oxidu uhelnatého (CO), výskyt 4týdenního nepřetržitého nekouření (4W-CQR – 4-week continuous quit rate) od 9.-12. týdne. Primární cílový parametr vareniklinu prokázal statistickou superioritu nad bupropionem a

placebem.

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

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

|                                      | Studie 1 (n=1022)  |                    | Studie 2 (n=1023)  |                    |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                      | 4týdenní CQR       | CA 9.-52. týden    | 4týdenní CQR       | CA 9.-52. týden    |
| Vareniklin                           | 44,4 %             | 22,1 %             | 44,0 %             | 23,0 %             |
| Bupropion                            | 29,5 %             | 16,4 %             | 30,0 %             | 15,0 %             |
| Placebo                              | 17,7 %             | 8,4 %              | 17,7 %             | 10,3 %             |
| Poměr šancí vareniklin vs. placebo   | 3,91<br>p < 0,0001 | 3,13<br>p < 0,0001 | 3,85<br>p < 0,0001 | 2,66<br>p < 0,0001 |
| Poměr šancí vareniklin vs. bupropion | 1,96<br>p < 0,0001 | 1,45<br>p = 0,0640 | 1,89<br>p < 0,0001 | 1,72<br>p = 0,0062 |

#### *Touha po kouření, abstinenci příznaky a návykové účinky kouření hlášené pacienty*

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinenci příznaky u pacientů užívajících vareniklin ve srovnání s placebem. Vareniklin, ve srovnání s placebem, také významně snižoval návyk posilující účinky kouření, který může udržovat kuřácké chování u pacientů, kteří během léčby kouřili. Účinek vareniklinu na touhu po kouření, abstinenci příznaky a návykové účinky kouření nebyly během dlouhodobé fáze následného sledování bez léčby měřeny.

#### *Studie udržení abstinence*

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

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

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

#### **Výskyt kontinuální abstinence u subjektů léčených vareniklinem vs. placebo**

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

\*CA: kontinuální abstinence

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

#### *Flexibilní datum zanechání kouření mezi 1.-5. týdnem*

Účinnost a bezpečnost vareniklinu byla zjišťována u kuřáků, kteří se mohli rozhodnout, kdy mezi 1. a 5. týdnem léčby zanechají kouření. V této 24týdenní studii byli pacienti léčeni po dobu 12 týdnů, s následnou 12týdenní fází bez léčby. Výskyt 4týdenního nepřetržitého nekouření (CQR) (9.-12. týden)

byl u vareniklinu 53,9 % a u placeba 19,4 % (rozdíl=34,5 %, 95% IS: 27%-42 %) a výskyt kontinuální abstinence (CA) v 9.-24. týdnu byl 35,2 % u vareniklinu a 12,7 % u placeba (rozdíl=22,5 %, 95% IS: 15,8 %-29,1 %). Pacienti, kteří nechtějí, nebo si nejsou schopni stanovit datum, kdy chtějí přestat kouřit, během 1-2 týdnů léčby, mohou zahájit léčbu a poté si stanovit datum, kdy odvykání zahájí, v průběhu 5 týdnů.

#### *Studie u subjektů znovu léčených vareniklinem*

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

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

#### **Výskyt kontinuální abstinence u subjektů léčených vareniklinem vs. placebo**

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

\*CA: kontinuální abstinence

#### *Postupné odvykání kouření*

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

#### **Výskyt kontinuální abstinence u subjektů léčených vareniklinem vs. placebo**

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

\*CA: kontinuální abstinence

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

#### *Subjekty s kardiovaskulárním onemocněním*

Vareniklin byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním (jiným než je hypertenze, nebo navíc k hypertenzi), které bylo diagnostikováno déle než 2 měsíce. Subjekty byly randomizovány do skupiny léčené vareniklinem v dávce 1 mg 2x denně (n=353) nebo užívající placebo (n=350) na 12 týdnů a poté absolvovaly 40týdenní sledování po ukončení léčby. Výskyt 4týdenního nepřetržitého

nekouření (CQR) byl u vareniklinu 47,3 % a u placeba 14,3 % a kontinuální abstinence (CA) v 9.-52. týdnu byla 19,8 % u vareniklinu vs. 7,4 % u placeba.

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

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

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

Meta-analýza ukázala, že expozice vareniklinu měla pro pacienty za následek poměr rizik pro MACE 2,83 (95% interval spolehlivosti 0,76 – 10,55,  $p=0,12$ ) u pacientů během léčby a 1,95 (95% interval spolehlivosti 0,79 – 4,82,  $p=0,15$ ) u pacientů až 30 dnů po ukončení léčby. To se shoduje s odhadovaným nárůstem o 6,5 MACE resp. 6,3 MACE na expozici 1000 pacientoroků.

Poměr rizik pro MACE byl vyšší u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory navíc ke kouření, v porovnání s poměrem rizik u pacientů bez kardiovaskulárních rizikových faktorů jiných než je kouření. Dle výsledků meta-analýzy byly ve skupině užívající vareniklin podobné četnosti mortality ze všech příčin (vareniklin 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) a kardiovaskulární mortalita (vareniklin 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) ve srovnání se skupinou užívající placebo.

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

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

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

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

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

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

#### *Subjekty s lehkou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)*

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

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

|                                         | <b>4týdenní CQR</b> | <b>CA (9.-52. týden)</b> |
|-----------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| vareniklin, (n = 248)                   | 42,3 %              | 18,5 %                   |
| placebo, (n = 251)                      | 8,8 %               | 5,6 %                    |
| Poměr šancí<br>(vareniklin vs. placebo) | 8,40<br>p < 0,0001  | 4,04<br>p < 0,0001       |

#### *Studie u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze*

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

### *Studie u subjektů se stabilní schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou*

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byla kombinace následujících neuropsychiatrických (NPS) nežádoucích účinků: závažná úzkost, deprese, abnormální pocity či hostilita a/nebo středně závažná či závažná agitovanost, agresivita, bludy, halucinace, vražedné myšlenky, mánie, panika, paranoie, psychóza, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování nebo dokonaná sebevražda.

Následující tabulka ukazuje četnosti výskytu souhrnného primárního cílového parametru NPS nežádoucích účinků podle léčebné skupiny a rozdílů rizika (RD) (95% CI) v porovnání s placebem u kohorty bez psychiatrické poruchy v anamnéze.

Kromě toho tabulka ukazuje souhrnný cílový parametr neuropsychiatrické nežádoucí účinky (NPS AE) závažné intenzity:

|                                                                 | <b>Kohorta bez psychiatrické poruchy v anamnéze<br/>N = 3984</b> |                        |                        |                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
|                                                                 | <b>Vareniklin</b>                                                | <b>Bupropion</b>       | <b>NRT</b>             | <b>Placebo</b> |
| <b>Počet léčených pacientů</b>                                  | 990                                                              | 989                    | 1006                   | 999            |
| <b>Souhrnný primární cílový parametr NPS AE, n (%)</b>          | 13 (1,3)                                                         | 22 (2,2)               | 25 (2,5)               | 24 (2,4)       |
| <b>RD (95% CI) vs. placebo</b>                                  | -1,28<br>(-2,40; -0,15)                                          | -0,08<br>(-1,37; 1,21) | -0,21<br>(-1,54; 1,12) |                |
| <b>Souhrnný cílový parametr NPS AE závažné intenzity, n (%)</b> | 1 (0,1)                                                          | 4 (0,4)                | 3 (0,3)                | 5 (0,5)        |

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

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

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

|                                      | <b>Kohorta bez psychiatrické poruchy v anamnéze<br/>N = 3984</b> |                                        |                                   |                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
|                                      | <b>Vareniklin<br/>N = 990<br/>n (%)</b>                          | <b>Bupropion<br/>N = 989<br/>n (%)</b> | <b>NRT<br/>N = 1006<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>N = 999<br/>n (%)</b> |
| <b>Během léčby</b>                   |                                                                  |                                        |                                   |                                      |
| Hodnocený počet                      | 988                                                              | 983                                    | 996                               | 995                                  |
| Sebevražedné chování a/nebo myšlenky | 7 (0,7)                                                          | 4 (0,4)                                | 3 (0,3)                           | 7 (0,7)                              |
| Sebevražedné chování                 | 0                                                                | 0                                      | 1 (0,1)                           | 1 (0,1)                              |
| Sebevražedné myšlenky                | 7 (0,7)                                                          | 4 (0,4)                                | 3 (0,3)                           | 6 (0,6)                              |
| <b>Během následného sledování</b>    |                                                                  |                                        |                                   |                                      |
| Hodnocený počet                      | 807                                                              | 816                                    | 800                               | 805                                  |
| Sebevražedné chování a/nebo myšlenky | 3 (0,4)                                                          | 2 (0,2)                                | 3 (0,4)                           | 4 (0,5)                              |
| Sebevražední chování                 | 0                                                                | 1 (0,1)                                | 0                                 | 0                                    |
| Sebevražedné myšlenky                | 3 (0,4)                                                          | 2 (0,2)                                | 3 (0,4)                           | 4 (0,5)                              |

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

Došlo k jedné dokonané sebevraždě, která se vyskytla během léčby u subjektu léčeného placebem v kohortě bez psychiatrické poruchy v anamnéze.

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

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

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

AE = nežádoucí účinek; <sup>a</sup>stupeň = závažná intenzita AE; <sup>b</sup>stupeň = středně závažná nebo závažná intenzita AE; NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

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



V kohortě s psychiatrickou poruchou v anamnéze byl procentuální podíl subjektů se sebevražednými myšlenkami a/nebo chováním podle stupnice závažnosti rizika sebevraždy Columbia (C-SSRS – *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) podobný u skupin s vareniklinem a placebem během léčby i během následného sledování bez léčby, jak je patrné z následující tabulky:

|                                      | <b>Kohorta s psychiatrickou poruchou v anamnéze</b><br><b>N = 4074</b> |                                                         |                                                   |                                                       |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                      | <b>Vareniklin</b><br><br><b>N = 1026</b><br><b>n (%)</b>               | <b>Bupropion</b><br><br><b>N = 1017</b><br><b>n (%)</b> | <b>NRT</b><br><br><b>N = 1016</b><br><b>n (%)</b> | <b>Placebo</b><br><br><b>N = 1015</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>Během léčby</b>                   |                                                                        |                                                         |                                                   |                                                       |
| Hodnocený počet                      | 1017                                                                   | 1012                                                    | 1006                                              | 1006                                                  |
| Sebevražedné chování a/nebo myšlenky | 27 (2,7)                                                               | 15 (1,5)                                                | 20 (2,0)                                          | 25 (2,5)                                              |
| Sebevražedné chování                 | 0                                                                      | 1 (0,1)                                                 | 0                                                 | 2 (0,2)                                               |
| Sebevražedné myšlenky                | 27 (2,7)                                                               | 15 (1,5)                                                | 20 (2,0)                                          | 25 (2,5)                                              |
| <b>Během následného sledování</b>    |                                                                        |                                                         |                                                   |                                                       |
| Hodnocený počet                      | 833                                                                    | 836                                                     | 824                                               | 791                                                   |
| Sebevražedné chování a/nebo myšlenky | 14 (1,7)                                                               | 4 (0,5)                                                 | 9 (1,1)                                           | 11 (1,4)                                              |
| Sebevražedné chování                 | 1 (0,1)                                                                | 0                                                       | 1 (0,1)                                           | 1 (0,1)                                               |
| Sebevražedné myšlenky                | 14 (1,7)                                                               | 4 (0,5)                                                 | 9 (1,1)                                           | 11 (1,4)                                              |

NRT = nikotinová substituční terapie ve formě náplasti

V kohortě s psychiatrickou poruchou v anamnéze nebyly hlášeny žádné dokonané sebevraždy.

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

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

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

|                                                         | <b>Kohorta bez psychiatrické poruchy v anamnéze</b> | <b>Kohorta s psychiatrickou poruchou v anamnéze</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>CA 9–12 n/N (%)</b>                                  |                                                     |                                                     |
| Vareniklin                                              | 382/1005 (38,0 %)                                   | 301/1032 (29,2 %)                                   |
| Bupropion                                               | 261/1001 (26,1 %)                                   | 199/1033 (19,3 %)                                   |
| NRT                                                     | 267/1013 (26,4 %)                                   | 209/1025 (20,4 %)                                   |
| Placebo                                                 | 138/1009 (13,7 %)                                   | 117/1026 (11,4 %)                                   |
| <b>Porovnání léčby: poměr šancí (95% CI), hodnota p</b> |                                                     |                                                     |
| Vareniklin vs. placebo                                  | 4,00 (3,20, 5,00), p < 0,0001                       | 3,24 (2,56, 4,11), p < 0,0001                       |
| Bupropion vs. placebo                                   | 2,26 (1,80, 2,85), p < 0,0001                       | 1,87 (1,46, 2,39), p < 0,0001                       |
| NRT vs. placebo                                         | 2,30 (1,83, 2,90), p < 0,0001                       | 2,00 (1,56, 2,55), p < 0,0001                       |
| Vareniklin vs. bupropion                                | 1,77 (1,46, 2,14), p < 0,0001                       | 1,74 (1,41, 2,14), p < 0,0001                       |
| Vareniklin vs. NRT                                      | 1,74 (1,43, 2,10), p < 0,0001                       | 1,62 (1,32, 1,99), p < 0,0001                       |
| <b>CA 9–24 n/N (%)</b>                                  |                                                     |                                                     |
| Vareniklin                                              | 256/1005 (25,5 %)                                   | 189/1032 (18,3 %)                                   |

|           |                   |                   |
|-----------|-------------------|-------------------|
| Bupropion | 188/1001 (18,8 %) | 142/1033 (13,7 %) |
|-----------|-------------------|-------------------|

|         | Kohorta bez psychiatrické poruchy v anamnéze | Kohorta s psychiatrickou poruchou v anamnéze |
|---------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| NRT     | 187/1013 (18,5 %)                            | 133/1025 (13,0 %)                            |
| Placebo | 106/1009 (10,5 %)                            | 85/1026 (8,3 %)                              |

**Porovnání léčby:** poměr šancí (95% CI), hodnota p

|                          |                               |                               |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Vareniklin vs. placebo   | 2,99 (2,33, 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90, 3,29), p < 0,0001 |
| Bupropion vs. placebo    | 2,00 (1,54, 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33, 2,36), p < 0,0001 |
| NRT vs. placebo          | 1,96 (1,51, 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24, 2,20), p = 0,0007 |
| Vareniklin vs. bupropion | 1,49 (1,20, 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11, 1,79), p = 0,0047 |
| Vareniklin vs. NRT       | 1,52 (1,23, 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19, 1,93), p = 0,0008 |

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

#### Metaanalýzy a observační studie neuropsychiatrické bezpečnosti

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

#### Přerušeni léčby

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

#### Analýzy klinických studií:

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

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

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

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

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

# RR incidencí na 100 pacientoroků

Byla provedena metaanalýza 18 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií, jejímž cílem bylo zhodnotit neuropsychiatrickou bezpečnost vareniklinu. Mezi tyto studie patřilo 5 studií popsanych výše, které používaly C-SSRS. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 8 521 pacientů (5 072 vareniklin, 3 449 placebo). Někteří z nich měli psychiatrická onemocnění.

Výsledky vykazují podobnou incidenci kombinovaných neuropsychiatrických nežádoucích příhod jiného charakteru než poruchy spánku u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s placebem, s poměrem rizik (RR) na úrovni 1,01 (95% CI: 0,89–1,15). Souhrnné údaje z těchto 18 studií vykazují podobnou incidenci individuálních kategorií psychiatrických příhod u pacientů léčených vareniklinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Následující tabulka uvádí nejčastěji ( $\geq 1$  %) hlášené kategorie nežádoucích příhod spojených s psychiatrickou bezpečností jiného charakteru než poruchy spánku.

**Psychiatrické nežádoucí příhody s výskytem  $\geq 1$  % u pacientů ze souhrnných údajů z 18 klinických studií:**

|                                     | <b>Vareniklin</b><br>(n = 5 072) | <b>Placebo</b><br>(n = 3 449) |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Úzkostné poruchy a příznaky úzkosti | 253 (5,0)                        | 206 (6,0)                     |
| Depresivní poruchy a změny nálady   | 179 (3,5)                        | 108 (3,1)                     |
| Poruchy a změny nálady NEC*         | 116 (2,3)                        | 53 (1,5)                      |

\* NEC = jinde neklasifikované

Počty (procentuální poměry) odpovídají počtu pacientů uvádějících danou příhodu

#### Observační studie

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

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

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

#### Kohortová studie v těhotenství

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

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vareniklinu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 312 pacientů ve věku 12 až 19 let, kteří kouřili průměrně alespoň 5 cigaret denně v době 30 dní před zařazením do studie a jejichž skóre ve Fagerströmově testu nikotinové závislosti bylo nejméně 4. Pacienti byli stratifikováni podle věku (12–16 let a 17–19 let) a podle tělesné hmotnosti

( $\leq 55$  kg a  $> 55$  kg). Po dvoutýdenní titraci byl pacientům randomizovaným do skupiny užívající vareniklin s tělesnou hmotností  $> 55$  kg podáván 1 mg 2x denně (skupina s vysokou dávkou) nebo 0,5 mg 2x denně (skupina s nízkou dávkou) a pacientům s tělesnou hmotností  $\leq 55$  kg bylo podáváno 0,5 mg 2x denně (skupina s vysokou dávkou) nebo 0,5 mg 1x denně (skupina s nízkou dávkou). Pacienti byli léčeni po dobu 12 týdnů, poté následovala 40týdenní fáze bez léčby a po celou dobu studie bylo pacientům poskytováno poradenství odpovídající jejich věku.

Následující tabulka z výše uvedené pediatrické studie ukazuje porovnání výskytu kontinuální abstinence (CAR) v 9.–12. týdnu, která byla potvrzena testem kotininu v moči, u úplného analyzovaného souboru celkové populace studie a u populace ve věku 12–17 let.

| CAR 9–12 (%)                              | Celkem<br>n/N (%)          | Věk 12–17 let<br>n/N (%)    |
|-------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Vareniklin, vysoká dávka                  | 22/109 (20,2 %)            | 15/80 (18,8 %)              |
| Vareniklin, nízká dávka                   | 28/103 (27,2 %)            | 25/78 (32,1 %)              |
| Placebo                                   | 18/100 (18,0 %)            | 13/76 (17,1 %)              |
| Porovnání léčby                           |                            |                             |
| Poměr šancí CAR 9–12 (95% CI) [hodnota p] |                            |                             |
| Vareniklin, vysoká dávka vs. placebo      | 1,18 (0,59; 2,37) [0,6337] | 1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]  |
| Vareniklin, nízká dávka vs. placebo       | 1,73 (0,88; 3,39) [0,1114] | 2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]* |

\* Tato hodnota p není považována za statisticky významnou. Předem stanovené statistické testovací postupy byly ukončeny poté, co porovnání léčby vareniklinu ve vysoké dávce vs. placebo v celkové studii nedosáhlo statistické významnosti.

CI = interval spolehlivosti; N = počet randomizovaných subjektů; n = počet subjektů, které při každé návštěvě v 9. až 12. týdnu (včetně) uvedly (v deníku užívání nikotinu), že od poslední návštěvy v rámci studie / od posledního kontaktu nekouřily a neužívaly jiné výrobky obsahující nikotin, a u kterých bylo při každé této návštěvě potvrzeno nekouření testem kotininu v moči. CAR – kontinuální abstinence

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

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

## Eliminace

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

## Linearita/nelinearita

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

## Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

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

### *Porucha funkce jater*

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

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Starší pacienti*

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

### *Pediatrická populace*

U pediatrických pacientů ve věku 12-17 let (včetně) byly zjišťovány farmakokinetické hodnoty vareniklinu po jednorázové i vícenásobných dávkách; hodnoty byly přibližně úměrné sledované dávce v rozmezí 0,5-2 mg denně. Systémová expozice v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností  $> 55$  kg měřená pomocí  $AUC_{(0-24)}$ , byla srovnatelná s expozicí pozorovanou po podání stejných dávek u dospělé populace. Po podání dávky 0,5 mg 2x denně byla expozice vareniklinu v rovnovážném stavu u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností  $\leq 55$  kg v průměru vyšší (přibližně o 40 %), v porovnání s expozicí pozorovanou u dospělé populace. Vareniklin se u pediatrických pacientů nedoporučuje, protože jeho účinnost u této populace nebyla prokázána (viz body 4.2 a 5.1).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kyselina askorbová  
Mikrokrytalická celulóza  
Hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety o síle 0,5 mg  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 400

Potahová vrstva tablety o síle 1 mg  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 400  
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Varenicline Glenmark 0,5 mg potahované tablety

- Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a nádobkou s vysoušedlem (silikagel) obsahující 56 potahovaných tablet.
- Polyamid/Al/PVC//Al blistry v balení obsahujícím 28 nebo 56 potahovaných tablet v papírovém pouzdře.
- Polyamid/Al/PVC//Al blistry v balení obsahujícím 11 nebo 56 potahovaných tablet v krabici.

Varenicline Glenmark 1 mg potahované tablety

- Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a nádobkou s vysoušedlem (silikagel) obsahující 56 potahovaných tablet.
- Polyamid/Al/PVC//Al blistry v balení obsahujícím 28 nebo 56 potahovaných tablet v papírovém pouzdře.
- Polyamid/Al/PVC//Al blistry v balení obsahujícím 28, 42, 56, 112 nebo 140 potahovaných tablet v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praha 4  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Varenicline Glenmark 0,5 mg potahované tablety: 87/039/24-C  
Varenicline Glenmark 1 mg potahované tablety: 87/040/24-C

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

Datum první registrace: 12. 11. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky:

5. 2. 2025