

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI:

CHAMPIX kullanan hastalarda depresyon, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil, fakat bunlarla sınırlı olmayan, ciddi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Bazı vakalarda semptomlar sigarayı bırakan hastalardaki nikotin yoksunluğu semptomları nedeniyle karmaşık hale gelebilmektedir. Depresif duygu durumu nikotin yoksunluğunun belirtisi olabilir. Sigarayı ilaçsız bırakma girişiminde bulunan hastalarda seyrek olarak intihar düşüncesi de dahil olmak üzere depresyon raporlanmıştır. Bununla beraber bu semptomların bazıları sigara içmeye devam eden CHAMPIX alan hastalarda da görülmüştür.

CHAMPIX kullanan tüm hastalar, davranış değişikliği, saldırganlık, ajitasyon, depresif duygu durumu, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil nöropsikiyatrik semptomlar için gözlemlenmelidir. Önceden varolan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi ve intihar eylemi gibi durumların yanısıra yukarıdaki semptomlar da CHAMPIX kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Bu semptomlar bildirildiğinde, vakaların çoğu CHAMPIX kullanıyordu, fakat bazıları CHAMPIX tedavisinin sona erdirilmesini takiben görüldü.

Bu olaylar, önceden bilinen psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan hastalarda görülmüştür. Şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk gibi ciddi psikiyatrik hastalıkları olan hastalar CHAMPIX'in pazarlama öncesi çalışmalarında yer almamışlardır ve bu hastalarda CHAMPIX'in güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

CHAMPIX ile sigarayı bırakmayı deneyen hastalar, aileleri ve bakıcıları, hasta için atipik olan ajitasyon, saldırganlık, depresif duygu durumu ya da davranış veya düşünce değişikliği farkedilirse ya da hastada intihar düşüncesi gelişirse veya intihar teşebbüsünde bulunursa, CHAMPIX kullanımının bırakılması ve derhal doktoruna ulaşılması konusunda uyarılmalıdır. Birçok pazarlama sonrası vakada, CHAMPIX bırakıldıktan sonra semptomların kaybolduğu bildirilmiştir. Fakat bazı vakalarda semptomlar devam etmiştir; bu nedenle semptomlar kaybolana kadar takibin devamı ve destekleyici bakım sağlanmalıdır.

CHAMPIX'in riskleri ile kullanımının getireceği yararlar değerlendirilmelidir. Plaseboyla karşılaştırıldığında, CHAMPIX'in sigaradan uzak kalma olasılığını bir yıla kadar arttırdığı gösterilmiştir. Sigarayı bırakmanın sağlık açısından yararları hemen görülmeye başlar ve çok önemlidir.

(Bkz. UYARILAR / Nöropsikiyatrik Semptomlar, Hastalar için bilgiler, İSTENMEYEN ETKİLER / Pazarlama Sonrası Deneyim)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CHAMPIX 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vareniklin tartarat 1 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

1 mg film kaplı tablet: Açık mavi, film kaplı, kapsül şeklinde, bikonveks, bir yüzünde 'Pfizer' diğer yüzünde 'CHX 1.0' yazan tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CHAMPIX yetişkinlerde sigara bıraktırma tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Sigarayı bırakma motivasyonu yüksek olan, ek tavsiye ve destek verilen hastalarda sigara bırakma tedavilerinin başarı olasılığı daha yüksektir. CHAMPIX oral kullanım içindir. CHAMPIX için önerilen doz, aşağıdaki şekilde uygulanan 1 haftalık titrasyondan sonra günde iki kez 1 mg'dır:

1-3. Günler:	Günde bir kez 0.5 mg
4-7. Günler:	Günde iki kez 0.5 mg
8. Gün - Tedavi sonu:	Günde iki kez 1 mg

Uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta sigarayı bırakmak için bir gün belirlemelidir. CHAMPIX tedavisine bu tarihten 1-2 hafta önce başlanmalıdır.

CHAMPIX'in istenmeyen etkilerini tolere edemeyen hastalarda doz, geçici ya da kalıcı olarak günde 2 kez 0.5 mg'a düşürülmelidir.

Hastalara CHAMPIX ile 12 hafta süreli tedavi uygulanmalıdır. 12. haftanın sonunda sigarayı başarıyla bırakmış olan hastalarda, günde iki kez 1 mg vareniklin ile 12 haftalık ek tedavi önerilir (bkz. Bölüm 5.1).

İlk tedavide sigarayı bırakamayan ya da tedavi sonrasında tekrar sigaraya başlayan hastalar için 12 haftalık ek tedavinin etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır.

Sigarayı bırakma tedavisinde, tekrar sigaraya başlama riski tedavinin bitişini takip eden dönemde yüksektir. Tekrar başlama riski bulunan hastalarda, dozun yavaş yavaş kesilmesi düşünülebilir. (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

CHAMPIX tabletleri bölünmeden bütün olarak yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. CHAMPIX yemeklerden sonra alındığında daha iyi tolere edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddette (kreatinin klerensi >50 ml/dk ve ≤ 80 ml/dk) ya da orta şiddette (kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dk ve ≤ 50 ml/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda tolere edilemeyen yan etkiler gözlemlendiğinde, doz günde 1 mg'a düşürülebilir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) önerilen CHAMPIX dozu günde bir kez 1 mg'dır. İlk 3 gün süreyle günde bir kez 0.5 mg'lık doz uygulanmalı, ardından günde bir kez 1 mg'lık doza çıkılmalıdır. Böbrek yetmezliğinin son safhasında olan hastalarda CHAMPIX ile ilgili yeterli klinik deneyim bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda CHAMPIX'in güvenliliği ve etkililiği hakkında yeterli veri olmaması sebebiyle 18 yaş altında CHAMPIX kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2). Mevcut bilgiler Bölüm 5.2'de belirtilmiştir ancak pozoloji konusunda bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması olasılığı bulunduğundan, reçeteleyen hekim yaşlı hastanın böbrek fonksiyonlarını dikkate almalıdır.

Hastalar için bilgiler:

- Hastalara sigara bırakma girişimlerini desteklemek için eğitim materyalleri ve gerekli danışmanlık sağlanmalıdır.
- CHAMPIX kullanan hastalar kuvvetli, olağandışı ve alışılmadık rüyalar görebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.
- Hastalara, CHAMPIX kullanarak ya da kullanmayarak, sigaranın bırakılmasının, nikotin yoksunluğuna bağlı semptomlarla (depresyon, ajitasyon) ya da altta yatan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmelidir. Hastaların bazıları CHAMPIX kullanımı sırasında depresif duygu durumu, ajitasyon, davranış değişikliği, intihar düşüncesi ve intihar eylemi tecrübe etmiştir. Hastalar bu semptomları sağlık hizmeti verenlere bildirmeleri ve tedavi başlamadan önce psikiyatrik hastalık geçmişlerini açıklamaları konularında teşvik edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sigara bırakmanın etkileri: Hastalarda sigarayı bırakmaktan (CHAMPIX tedavisi olarak veya almadan) kaynaklanan değişiklikler, bazı ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebilir. Bu nedenle, bazı durumlarda diğer ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir (örn. teofilin, varfarin ve insülin) (Bkz. Bölüm 4.5). Sigara içme CYP1A2'yi indüklediğinden, sigaranın bırakılması CYP1A2 substratlarının plazma seviyelerinin yükselmesine sebep olur.

İlaç kullanımı ile ya da ilaçsız olarak sigaranın bırakılması, altta yatan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesine sebep olabilir (örn. depresyon). Daha önce psikiyatrik hastalık hikayesi olan hastalarda bu konu dikkate alınmalı ve hastalara bu yönde önerilerde bulunulmalıdır.

UYARILAR

Nöropsikiyatrik Semptomlar

CHAMPIX kullanan hastalarda ciddi psikiyatrik semptomlar meydana gelmiştir. Bazı vakalar sigarayı bırakan hastalardaki nikotin bırakma semptomlarıyla karıştırılmıştır, fakat bu semptomların bazıları sigara kullanmaya devam eden hastalarda da görülmüştür. CHAMPIX kullanan tüm hastalar, davranış ve düşünce değişikliği, anksiyete, psikoz, duygu durum dalgalanmaları, agresif davranış, ajitasyon, depresif duygu durumu, intihar düşüncesi ve intihar eylemi dahil nöropsikiyatrik semptomlar için gözlemlenmelidir. Bu semptomlar, önceden var olan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi, CHAMPIX kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. CHAMPIX ile sigarayı bırakmayı deneyen hastalar, aileleri ve bakıcıları, hasta için atipik olan davranış ve düşünce değişikliği, ajitasyon veya depresif duygu durumu fark edilirse ya da hastada intihar düşüncesi gelişirse veya intihar teşebbüsünde bulunursa, CHAMPIX kullanımının bırakılması ve derhal doktorunun aranması konusunda uyarılmalıdır. Birçok pazarlama sonrası vakada, CHAMPIX bırakıldıktan sonra semptomların kaybolduğu bildirilmiştir. Fakat bazı vakalarda semptomlar devam etmiştir;

bu sebeple semptomlar kaybolana kadar takibin devamı sağlanmalıdır.

Psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar:

Şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk gibi ciddi psikiyatrik hastalıkları olan hastalar CHAMPIX'in pazarlama öncesi çalışmalarında yer almamışlardır ve bu hastalarda CHAMPIX'in güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Şizofreni veya şizoafektif rahatsızlığa sahip hastalarda yapılan sigara bırakma çalışmasından kısıtlı bilgi elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1)

Hipersensitivite reaksiyonları:

Vareniklin kullanan hastalarda anjiyoödem de dahil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Klinik belirtilerde yüzde, ağızda (dil, dudaklar ve diş eti), boyunda (boğaz ve larinks) ve kol ve bacaklarda şişme görülmüştür. Seyrek olarak solunumun tehlikeye girmesi sebebi ile acil tıbbi müdahale gerektiren hayatı tehdit eden anjiyoödem bildirilmiştir. Bu semptomları yaşayan hastalar vareniklin tedavisini bırakmalı ve derhal doktoru ile irtibata geçmelidir.

Deri reaksiyonları:

Ayrıca vareniklin kullanan hastalarda Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme gibi seyrek ama çok ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu deri reaksiyonları hayatı tehdit edebileceği için hastalar döküntü ve deri reaksiyonunun ilk işaretinde tedaviyi bırakmalı ve derhal doktoru ile irtibata geçmelidir.

Epilepsi:

CHAMPIX kullanımı sırasında gelişen epileptik nöbet vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık olarak %50'sinde epilepsi hikayesi, eşlik eden tıbbi bir durum ya da epilepsiye yatkınlık oluşturabilecek bir olay hikayesi bulunmaktadır. Bu nedenle CHAMPIX, epilepsi hastaları ya da epileptik nöbet yatkınlığı olan hastalarda risk – yarar oranı değerlendirilerek ancak elde edilecek yarar risklerden fazla ise kullanılmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:

Tedavinin sonunda, hastaların %3'ünde CHAMPIX kullanımının sona erdirilmesi, rahatsızlık duygusu, sigara içme isteği, depresyon ve/veya uykusuzluk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Reçetelenme sırasında hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve doz ayarlanması dikkate alınmalıdır.

Kardiyovasküler Olaylar

Stabil kardiyovasküler hastalığı bulunan ve CHAMPIX alan hastalarla yapılan ve tedavi kolu başına yaklaşık 350 hasta içeren kontrollü bir klinik araştırmada, belirli kardiyovasküler olaylar, CHAMPIX alan hastalarda plasebo uygulanan hastalara göre daha sık bildirilmiştir. Bu olaylar arasında tedaviden kaynaklanan (tedavi sırasında veya tedavi sonrası 30 gün içinde) anjina pectoris (plasebo kolunda 7 hastaya karşı vareniklin kolunda 13 hasta), ölümcül olmayan MI ile ilgili ciddi kardiyovasküler olaylar (1'e karşı 4) ve ölümcül olmayan felç (0'a karşı 2) yer almaktadır. 52 haftaya kadar süren ve tedavi içermeyen takip süresi sırasında gerçekleşen ciddi kardiyovasküler olaylar arasında ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs (2'ye karşı 3), koroner revaskülarizasyon

gereksinimi (2'ye karşı 7), anjina pektoris için hastaneye yatma (4'e karşı 6), geçici iskemik atak (0'a karşı 1), yeni periferel vasküler hastalık (PVD) teşhisi veya PVD prosedürü dolayısıyla hastaneye yatma (2'ye karşı 4) yer almıştır. Stabil kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda sigara bırakma tedavilerini içeren 15 klinik çalışmanın meta analizinde aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu olaylar ve vareniklin arasında nedensel herhangi bir ilişki belirlenmemiştir. Çalışmanın 52 haftası boyunca meydana gelen ciddi kardiyovasküler olaylar (tedaviden kaynaklanan ve tedaviden kaynaklanmayan) bağımsız körlenmiş bir kurul tarafından belirlenmiştir. Stabil olmayan kardiyovasküler hastalığı veya tarama öncesindeki iki ay içinde gerçekleşen kardiyovasküler olayı bulunan hastalarda CHAMPIX çalışılmamıştır. Hastalara, yeni veya kötüleşen bir kardiyovasküler hastalık semptomu yaşamaları durumunda hekimlerine haber vermeleri öğütlenmelidir. Kardiyovasküler hastalığı bulunan ve sigara içen kişilerde CHAMPIX kullanımı riskleri ve faydaları karşılaştırılmalıdır. Sigara içme, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız ve büyük bir risk faktörüdür. CHAMPIX kullanımının, sigaradan uzak durma olasılığını plasebo tedavisine oranla arttırdığı 1 yıl süreyle gösterilmiştir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 0.18 mg sodyum (2 mg sodyum kroskarmeloz) ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vareniklinin özelliklerine ve şimdiye kadar olan klinik deneyime göre, CHAMPIX klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimine sahip değildir. Vareniklin ya da eşzamanlı olarak kullanılan aşağıdaki ilaçlar için doz ayarlaması gerekmez.

In vitro çalışmalar, vareniklinin başlıca sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olan bileşiklerin farmakokinetiğini değiştirmedeğini göstermiştir.

Vareniklin metabolizması klerensinin %10'u kadar olduğundan, sitokrom P450 sistemini etkileyen etkin maddeler, vareniklin farmakokinetiğini etkilemez (bkz. Bölüm 5.2) ve bu sebeple CHAMPIX kullanımında doz ayarlamasına gerek yoktur.

In vitro çalışmalar, vareniklinin, insan renal transport proteinlerini terapötik konsantrasyonlarda inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle renal sekresyon yoluyla vücuttan atılan ilaçların (örn. metformin - bkz. aşağıdaki bölüm) vareniklinden etkilenme olasılığı düşüktür.

Metformin: Vareniklin tartarat (1 mg günde 2 kez), bir OCT2 substratı olan metforminin (500 mg günde 2 kez) farmakokinetiğini etkilemez. Metformin vareniklinin farmakokinetiğini etkilemez.

In vitro çalışmalar, aktif renal vareniklin sekresyonunun insan organik katyon taşıyıcısı olan OCT2 tarafından gerçekleştirildiğini göstermiştir.

Simetidin: Bir OCT2 inhibitörü olan simetidin (300 mg günde 4 kez) ile vareniklinin (2 mg tek doz) birlikte uygulanması; vareniklinin renal klerensindeki azalma nedeniyle, vareniklinin sistemik maruziyetini %29 arttırmıştır. Eşzamanlı simetidin kullanımı

sırasında böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde ya da hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Ancak şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda simetidin ve vareniklinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Digoksin: Vareniklin tartarat (1 mg, günde 2 kez) 0.25 mg'lık günlük doz ile uygulanan digoksinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmez.

Varfarin: Vareniklin (1 mg günde 2 kez) 25 mg'lık tek doz (R, S)-varfarinin farmakokinetiğini değiştirmez. Vareniklin protrombin zamanını (INR) etkilemez. Kendi başına sigaranın bırakılması, varfarinin farmakokinetiğinde değişikliklere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Teofilin: Kendi başına sigaranın bırakılması, teofilinin farmakokinetiğinde değişikliklere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

İnsülin: Kendi başına sigaranın bırakılması, insülinin farmakokinetiğinde değişikliklere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Alkol: Alkol ve vareniklinin herhangi bir olası etkileşimi ile ilgili sınırlı klinik veri bulunmaktadır.

Sigaranın bırakılmasında kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulama:

Bupropion: Vareniklin (1 mg, günde iki kez) bupropionun (150 mg, günde iki kez) kararlı durum farmakokinetiğini etkilemez.

Nikotin Yerine Koyma Tedavisi (NYKT): Sigara içen kişilere (n=24) vareniklin (1 mg, günde iki kez) ve NYKT (transdermal, 21 mg/gün) 12 gün süreyle birlikte uygulandığında, çalışmanın son gününde ölçülen ortalama sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (ortalama 2.6 mmHg) gözlenmiştir. Bu çalışmada tek başına NYKT ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi sırasında bulantı, baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, dispepsi ve yorgunluk insidansı daha yüksek bulunmuştur.

CHAMPIX'in diğer sigara bırakma tedavileriyle birlikte kullanımdaki etkililik ve güvenliliği çalışılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Vareniklinin gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar CHAMPIX tedavisi almakta iken uygun bir doğum kontrolü (kontrasepsiyon) kullanma konusunda doktoruna danışmalıdır..

Gebelik dönemi

CHAMPIX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Anne sütüne geçebilir. CHAMPIX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Vareniklinin fertilite üzerine etkisine yönelik klinik veri bulunmamaktadır.

Erkek ve dışı sıçanlar ile yapılan standart çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanda herhangi bir tehlike olasılığına işaret etmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CHAMPIX'in araç kullanma yeteneği üzerine etkisi az ya da orta seviyede olabilir. CHAMPIX baş dönmesine ya da uyku haline sebep verebileceğinden araç ya da makina kullanmayı etkileyebilir. Bu ilacın araç kullanma yeteneği üzerine etkisi belirlenene kadar hastaların araç kullanma, karmaşık makinaları çalıştırma ya da zararlı etkileri olabilecek aktiviteleri yapması önerilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sigaranın tedaviyle ya da tedavisiz bırakılması değişik semptomlara yol açar. Örneğin, sigarayı bırakmaya çalışan bireylerde disforik ya da depresif duygu durumu, uykusuzluk, sinirlilik, ümitsizlik ya da kızgınlık, endişe, konsantrasyon güçlüğü, huzursuzluk, kalp atım hızında azalma, iştah ya da kilo artışı bildirilmiştir. İlaç kullanımı ile ya da ilaçsız olarak sigaranın bırakılması, altta yatan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesine sebep olabilir. CHAMPIX çalışmalarının tasarım ya da analizinde; çalışma ilacına bağlı yan etkilerle, muhtemel nikotin yoksunluğundan kaynaklanan yan etkileri ayırt etmek için herhangi bir girişimde bulunulmamıştır.

Klinik çalışmalarda yaklaşık 4,000 hasta 1 yıla kadar CHAMPIX ile tedavi edilmiştir (ortalama kullanım süresi 84 gün). Genel olarak yan etkilerin tedavinin ilk haftasında ortaya çıktığı ve hafif-orta şiddette oldukları belirlenmiştir. Yan etkilerin sıklığı açısından yaş, ırk ya da cinsiyet farklılıkları görülmemiştir.

Önerilen doz olan başlangıç titrasyon periyodunu takiben günde iki kez 1 mg ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen advers etki bulantıdır (%28.6). Genellikle tedavinin başlangıç aşamalarında, hafif ya da orta şiddette gerçekteşimiş, ancak tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

Advers etkiler sebebiyle tedavinin kesilme oranı vareniklin için %11.4 iken plasebo grubundaki hastalar için %9.7'dir. Vareniklin tedavisi uygulanan hastalarda en sık görülen

yan etkilere bağılı tedaviyi bırakma oranları řu şekildedir: Bulantı (%2.7'ye karşı plasebo için %0.6), baş ağrısı (%0.6'ya karşı plasebo için %1), uykusuzluk (%1.3'e karşı %1.2) ve anormal rüyalar (%0.2'ye karşı plasebo için %0.2).

Aşağıda, görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık (ok yaygın($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından listelenmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Bronşit, nazofarenjit, sinüzit, fungal enfeksiyon, viral enfeksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: İştah artışı

Yaygın olmayan: Anoreksi, iştahta azalma, polidipsi

Psikiyatrik bozukluklar

Çok yaygın: Anormal rüyalar, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Panik reaksiyon, bradifreni, anormal düşünme, huzursuzluk, duygu durum dalgalanmaları, depresyon*, anksiyete*, halüsinasyon*, libido artması, libido azalması

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi, psikoz, agresyon, anormal davranışlar, uyurgezerlik

*Sıklıklar pazarlama sonrası, gözlemsel kohort çalışması ile belirlenmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Uyku hali, baş dönmesi, tat alma duyusunda bozukluk

Yaygın olmayan: Tremor, koordinasyon bozukluğu, dizartri, hipertoni, hipoestezi, tat alma duyusunda yetersizlik, uyuşukluk,

Seyrek: Serebrovasküler olay, epileptik nöbet

Bilinmiyor: Disfori, sirkadiyen ritim uyku bozukluğu

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Skotom, skleral renk değişikliği, gözde ağrı, göz bebeklerinin genişlemesi, fotofobi, miyopi, lakrimasyon artışı

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak bozuklukları

Yaygın olmayan: Atrial fibrilasyon, palpitasyonlar, kan basıncı artışı, elektrokardiyogramda ST segment depresyonu, elektrokardiyogramda T dalga amplitüdünde azalma, kalp atım hızında artış

Bilinmiyor: Miyokard infarktüsü

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük, ses kısıklığı, faringolaringeal ağrı, boğazda tahriş, solunum yolunda konjesyon, sinüs konjesyonu, post nazal akıntı, burun akıntısı, horlama

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, konstipasyon, diyare, şişkinlik hissi, midede rahatsızlık, dispepsi, mide/barsakta gaz, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Hematemez, hematokezya, gastrit, gastroözofajiyal reflü rahatsızlığı, karın ağrısı, barsak alışkanlıklarında değişiklik, anormal feçes, erüktasyon, aftöz stomatit, gingiva ağrısı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Generalize döküntü, eritem, kaşıntı, akne, hiperhidrozis, gece terlemesi

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, anjiyoödem de dahil olmak üzere ciddi deri reaksiyonları

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Eklemde kısıtlılık, kas spazmları, göğüs duvarında ağrı, kostokondrit

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: Glukozüri, noktüri, poliüri

Üreme sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Menoraji, vajinal akıntı, cinsel fonksiyon bozukluğu

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüste rahatsızlık, göğüs ağrısı, pireksi, üşüme hissi, asteni, günlük uyku ritminde bozukluk, halsizlik, kist

Laboratuvar bulguları

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, trombosit sayısında azalma, kilo artışı, semende anormallik, C-reaktif protein artışı, kan kalsiyum düzeyinde azalma

Pazarlama Sonrası Deneyim

Pazarlama sonrası miyokard enfarktüs vakaları bildirilmiştir.

CHAMPIX'in pazarlama sonrası kullanımında aşağıdaki istenmeyen etkiler raporlanmıştır. Bu etkiler, büyüklüğü belli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllülük esasına göre raporlanmaktadır. Bu nedenle bu etkilerin sıklığını güvenilir biçimde hesaplamak veya ilaç kullanımı ile neden-sonuç ilişkisi kurmak her zaman mümkün değildir.

CHAMPIX kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda depresif duygu durumu,

ajitasyon, davranış ve düşünce değişikliği, anksiyete, psikoz, duygu durum dalgalanmaları, agresif davranış, intihar düşüncesi ve intihar bildirilmiştir. Tedavi ile ya da tedavisiz sigaranın bırakılması, nikotin yoksunluğu semptomları ve altta yatan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi ile ilişkilidir. Bildirilen hastaların bazılarında önceden bilinen psikiyatrik hastalık yoktu ve hastaların bazıları sigarayı bırakmamıştı. Bu raporlarda CHAMPIX'in rolü bilinmemektedir (Bkz. UYARILAR).

Vareniklin kullanan hastalarda anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme gibi seyrek ama çok ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Piyasaya sunum öncesinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda doz aşımı bildirilmemiştir.

Vareniklinin son evre böbrek hastalığı bulunan bireylerde diyalize olduğu gösterilmişse de (bkz. Bölüm 5.2) doz aşımı sonrası diyaliz konusunda deneyim yoktur.

Doz aşımı durumunda, standart destekleyici önlemler gerektiği gibi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nikotin bağımlılığında kullanılan etkin maddeler

ATC kodu: N07BA03

Etki mekanizması

Vareniklin, $\alpha 4\beta 2$ nöronal nikotinic asetilkolin reseptörlerine (nAChR) yüksek afinite ve seçicilikle bağlanıp parsiyel agonist etki – nikotine göre düşük intrinsik etkinlik ile agonist ve nikotinin bulunduğu ortamda antagonist etki – gösterir.

In vitro elektrofizyoloji çalışmalarında ve *in vivo* nörokimyasal çalışmalarda, vareniklinin $\alpha 4\beta 2$ nöronal nikotinic asetilkolin reseptörlerine bağlandığı ve reseptör-aracılı aktiviteyi uyardığı bulunmuştur; ancak uyarı nikotine göre önemli ölçüde daha düşük bir düzeyde gerçekleşmektedir. Nikotin, vareniklinin daha yüksek afinite gösterdiği aynı insan $\alpha 4\beta 2$ nAChR bağlanma noktası için yarışır. Vareniklin, nikotinin $\alpha 4\beta 2$ reseptörünü ve santral sinir sistemindeki mezolimbik dopamin sistemini uyarıcı etkisini bloke eder; bu sistem, sigara içmeye bağlı pekiştirme ve ödül deneyiminin altında yatan nöronal mekanizmayı oluşturur. Vareniklin, diğer yaygın nikotinic reseptörlerle ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84nM$, $\alpha 7$ $K_i=620nM$, $\alpha 1\beta \gamma \delta$ $K_i=3400nM$) ya da nikotinic olmayan reseptörler ve transporterlerle ($K_i>1\mu M$, 5-HT₃ reseptörü $K_i=350nM$) karşılaştırıldığında, $\alpha 4\beta 2$ reseptör alt tipine daha güçlü seçicilik gösterir ve bağlanır ($K_i=0,15nM$).

CHAMPIX'in sigaranın bırakılmasındaki etkililiği, $\alpha 4\beta 2$ nikotik reseptördeki parsiyel agonist etkisinden kaynaklanır. Bu reseptör üzerindeki etkisi sigara açlığı ve yoksunluk semptomlarını iyileştirmek (agonist aktivite) için yeterlidir ve aynı zamanda nikotinin $\alpha 4\beta 2$ reseptörlerine bağlanmasına engel olarak (antagonist aktivite) sigaranın pekiştirici ve ödüllendirici etkilerini bloke eder.

Klinik Etkililik

Sigara içenlerin (≥ 10 sigara/gün) katıldığı 3 klinik çalışmada, CHAMPIX'in sigaranın bırakılmasındaki etkililiği gösterilmiştir. 2619 sigara tiryakisine 1 haftalık titrasyonun ardından günde 2 kez 1 mg vareniklin ve 669 hastaya, aynı şekilde titrasyon sonrasında günde 2 kez 150 mg bupropion ve 684 hastaya plasebo uygulanmıştır.

Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar

Benzer tasarıma sahip olan iki çift kör çalışmada CHAMPIX (günde iki kez 1 mg), uzun salımlı bupropion (günde iki kez 150 mg) ve plasebonun sigaranın bırakılmasındaki etkililikleri prospektif olarak karşılaştırılmıştır. Hastalar 12 hafta tedavi ve 40 hafta tedavi sonrası süre boyunca toplam 52 haftalık çalışma süresince izlenmişlerdir.

İki çalışmanın birincil sonlandırma noktası, 9-12. haftalar arasında 4 haftalık sürekli bırakma oranıdır (4H-SBO), ikincil sonlandırma noktaları 52. haftadaki Sürekli Abstinans Oranı'dır (AO). Çalışmada birincil ve ikincil sonlandırma noktası açısından CHAMPIX tedavisi bupropion ve plasebo karşısında istatistiksel üstünlük göstermiştir.

Birinci ve ikinci çalışmadaki 4H-SBO (9-12. haftalar) ve AO oranı (9-52. haftalar) aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

	Çalışma 1 (n=1022)		Çalışma 2 (n=1023)	
	4H SBO	AO hf 9-52	4H SBO	AO hf 9-52
Champix	%44.4	%22.1	%44.0	%23.0
Bupropion	%29.5	%16.4	%30.0	%15.0
Plasebo	%17.7	%8.4	%17.7	%10.3
Olasılık CHAMPIX vs plasebo	3.91 p<0.0001	3.13 p<0.0001	3.85 p<0.0001	2.66 p<0.0001
Olasılık CHAMPIX vs bupropion	1.96 p<0.0001	1.45 p=0.0640	1.89 p<0.0001	1.72 p=0.0062

Abstinansın devamlılığı çalışması

12 haftalık ek CHAMPIX tedavisinin, abstinansın devamı üzerindeki yararlı etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya katılan hastalara (n=1927) 12 hafta süreyle açık-etiketli olarak günde iki kez 1 mg CHAMPIX verilmiştir. Onikinci haftada sigarayı bırakan hastalar 12 haftalık ek bir süre boyunca CHAMPIX (günde iki kez 1 mg) ya da plasebo kullanacak şekilde randomize edilmiş ve toplam çalışma süresi 52 haftaya tamamlanmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, çift kör tedavi fazı sırasında 13-24. haftalardaki CO ile doğrulanmış sürekli abstinans oranıdır. İkincil temel sonlanım noktası ise 13-52.

haftalardaki sürekli abstinans oranı (AO)'dır.

Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	CHAMPIX n=602	Plasebo n=604	Değişiklik %95 güven aralığı	Olasılık Oranı %95 güven aralığı
AO 13-24 hf	%70.6*	%49.8	20.8% (15.4%, 26.2%)	2.47 (1.95, 3.15)
AO 13-52 hf	%44.0**	%37.1	6.9% (1.4%, 12.5%)	1.35 (1.07, 1.70)

Bırakma gününü belirleme esnekliği çalışması

Esnek, hasta seçimli bırakma günü çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 651 hasta için değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 486 hasta vareniklin, 165 hasta plasebo almıştır. Hastalar, ilk dozun alındığı tarih ile 5. haftanın sonundaki klinik ziyareti tarihi arasında bir bırakma tarihi belirlemeleri konusunda yönlendirilmişlerdir. Vareniklin ile tedavi edilen hastaların 9-12. haftalardaki CO ile doğrulanmış abstinans oranı (% 53.94), plasebo ile tedavi edilenlere göre (% 19.4) (Olasılık oranı 6.03, %95 güven aralığı 3.80, 9.56; $p<0.0001$) ve 9-24. haftalardaki CO ile doğrulanmış abstinans oranı (% 35.2) plasebo ile tedavi edilenlere göre (%12.73) daha yüksektir (Olasılık oranı 4.45, %95 güven aralığı 2.62, 7.55; $p<0.0001$) Bu çalışmadaki advers etkiler kalitatif ve kantitatif olarak pazarlama öncesi çalışmalarda gözlemlenenlerle benzerdir.

Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	CHAMPIX n=486	Plasebo n=165	Olasılık oranı %95 güven aralığı, p değeri
AO 9-12 hf	% 53.9	% 19.4	6.03 (3.80, 9.56) $p<0.0001$
AO 9-24 hf	% 35.2	% 12.7	4.45 (2.62, 7.55) $p<0.0001$

Kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda çalışmalar

Vareniklin, 2 aydan uzun süre önce teşhisi konulmuş kardiyovasküler rahatsızlığı (hipertansiyon dışında) bulunan 703 hasta ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. 35 ile 75 yaş arasındaki hastalar, 12 haftalık tedavi almak üzere 1 mg vareniklin veya plasebo grubuna randomize edilmiş ve tedavi sonrasında 40 hafta boyunca izlenmiştir. Bu çalışmadaki advers etkiler kalitatif ve kantitatif olarak pazarlama öncesi çalışmalarda gözlemlenenlerle benzerdir.

Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	CHAMPIX n=353	Plasebo n=350	Olasılık oranı %95 güven aralığı, p değeri
AO 9-12 hf	%47.3	%14.3	6.05 (4.13, 8.86) $p<0.0001$
AO 9-52 hf	%19.8	%7.4	3.19 (1.97, 5.18) $p<0.0001$

Stabil kardiyovasküler hastalıklı hastalarla yapılan bir araştırmada, pazarlama öncesi

çalışmalara oranla daha fazla türde ve daha fazla sayıda kardiyovasküler olay bildirilmiştir. Bu çalışmadaki iki tedavi grubundan birinde \geq %1 sıklıkla bildirilen tedavi kaynaklı (tedavi sırasında veya tedavi sonrası 30 gün içinde) kardiyovasküler olaylar arasında anjina pektoris (vareniklin ve plasebo için sırasıyla %3.7 ve %2.0), göğüs ağrısı (%2.5'e karşı %2.3), periferel ödem (%2.0'a karşı %1.1), hipertansiyon (%1.4'e karşı %2.6) ve çarpıntı (%0.6'ya karşı %1.1) yer almıştır. 52 haftalık çalışma boyunca meydana gelen (tedaviden kaynaklanan ve tedaviden kaynaklanmayan) ölümler ve ciddi kardiyovasküler olaylar körlenmiş, bağımsız bir kurul tarafından değerlendirilmiştir.. Tedaviden kaynaklandığı belirlenen aşağıdaki olaylar her iki uygulama grubunda \geq % 1 sıklıkla meydana gelmiştir: ölümcül olmayan MI (vareniklin ve plasebo için sırasıyla %1.1 ve %0.3) ve anjina pektoris nedeniyle hastaneye yatma (%0.6 ve %1.1). Tedavi içermeyen 52haftaya kadar süren takip süresi boyunca, belirlenen olaylar arasında koroner revaskülarizasyon gereksinimi (%2.0'a karşı %0.6), anjina pektoris için hastaneye yatma (%1.7'ye karşı %1.1) ve yeni periferel vasküler hastalık (PVD) teşhisi veya PVD prosedürü dolayısıyla hastaneye yatma (%1.1'e karşı %0.6) yer almıştır. Koroner revaskülarizasyon gereken bazı hastalar ölümcül olmayan MI ve anjina için hastaneye yatma tedavisinin bir parçası olarak prosedüre tabi tutulmuştur. 52 haftalık çalışma süresi boyunca, vareniklin kolundaki hastaların %0.3'ünde ve plasebo kolundaki hastaların %0.6'sında kardiyovasküler ölüm meydana gelmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda çalışmalar

Vareniklin, normal değere göre post-bronkodilatör FEV1/FVC < %70 ve FEV1 \geq %50 olan hafif-orta kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 499 hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. 35 yaşından büyük hastalar 12 haftalık tedavi boyunca 1 mg vareniklin veya plasebo kullanmak üzere randomize edilmiş ve tedavi sonrasında 40 hafta boyunca izlenmiştir. Bu çalışmadaki advers etkiler kalitatif ve kantitatif olarak pazarlama öncesi çalışmalarda gözlemlenenlerle benzerdir.

Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	CHAMPIX n=248	Plasebo n=251	Olasılık oranı %95 güven aralığı, p değeri
AO 9-12 hf	%42.3	%8.8	8.40 (4.99, 14.14) p<0.0001
AO 9-52 hf	%18.6	%5.6	4.04 (2.13, 7.67) p<0.0001

Stabil şizofrenisi veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalar

Antipsikotik ilaç tedavisi alan, sigara kullanan, stabil şizofrenili veya şizoafektif bozukluğu olan 128 hastada vareniklinin güvenliliği ve tolerabilitesi 12 hafta 2:1 oranında vareniklin (günde 2 kez 1 mg) ya da plasebo almak üzere randomize edilerek ve devamında 12 hafta ilaçsız takip süresine sahip çalışmada değerlendirilmiştir.

Vareniklin alan hastalarda görülen en yaygın advers olaylar; bulantı (plaseboda %14.0'a karşı %23.8), baş ağrısı (plaseboda %18.6'ya karşı %10.7) ve kusma (plaseboda %9.3'e karşı %10.7) olmuştur. Bildirilen nöropsikiyatrik advers olaylar arasında; her iki grupta da gönüllülerin \geq %5'inden fazlasında görülen tek advers olay, vareniklin grubunda plasebodan daha yüksek oranda olan uykusuzluktur (%4.7'ye karşı %9.5).

Genel olarak, psikiyatrik ölçeklere göre her iki uygulama grubunda da şizofrenide kötüleşme görülmemiş ve ekstra-piramidal belirtilerde genel değişiklik olmamıştır.

Bu veriler vareniklin tedavisinin stabil şizofrenisi veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda intihar eğilimine yol açtığına veya bu eğilimi arttırdığına işaret etmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Maksimum plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan 3-4 saat sonra ulaşılır. Sağlıklı gönüllülere çoklu oral dozların uygulanması sonrasında kararlı duruma 4 gün içerisinde ulaşılmıştır. Oral uygulama sonrası emilim tama yakındır ve sistemik yararlanım oranı yüksektir. Yiyecekler ile vareniklin tartaratin alımı ya da vareniklinin gün içerisinde alınma saati oral biyoyararlanımı etkilemez.

Dağılım:

Vareniklin beyin dahil tüm dokular içerisinde dağılır. Dağılım hacmi kararlı durumda ortalama 415 litredir (%CV=50) Vareniklin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (\leq %20); bağlanma oranı yaş ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır. Kemirgenlerde vareniklin plasenta yoluyla transfer olur ve süte geçer.

Biyotransformasyon:

Vareniklinin minimal ölçüde metabolize olur ve %92'si idrarda değişmeden, %10'u da metabolitleri olarak atılır. İdrardaki minor metabolitler N-karbamoglukuronit ve hidrokshivareniklidir. Dolaşımda vareniklin ilaçla ilgili materyalin %91'ini kapsar. Minor metabolitler ise N-karbamoglukuronit, N-glukozilvareniklidir.

In vitro çalışmalarda vareniklinin sitokrom P450 enzimini engellemediği gösterilmiştir (IC₅₀>6400 ng/ml). Analiz edilen P450 enzimleri: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4/5dir. Ayrıca *in vitro* insan hepatositlerinde yapılan çalışmalarda vareniklinin sitokrom P450 enzimleri 1A2 ve 3A4'ü engellemediği gösterilmiştir. Böylelikle vareniklin, P450 enzimi ile metabolize olan bileşiklerin farmakokinetiğini etkilememektedir.

Eliminasyon:

Vareniklinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. Vareniklinin renal eliminasyonu primer olarak organik katyonik taşıyıcı OCT2'nin aracılık ettiği aktif tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon yoluyla gerçekleşir. (bkz. Bölüm 4.5)

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Vareniklin tek (0,1 – 3 mg) ya da tekrarlanan dozlarla (1 – 3 mg/gün) uygulandığında lineer kinetik özellik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Spesifik farmakokinetik çalışmalarında ve popülasyon farmakokinetiği analizlerinde de

gösterildiği gibi yaş, ırk, cinsiyet, sigara içme durumu ya da eşzamanlı ilaç kullanımı vareniklinin farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak anlamlı değişikliğe yol açmamaktadır.

Yaşlılarda:

Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı (65 – 75 yaş) hastalarda vareniklin farmakokinetiği genç yetişkinlerde olduğu gibidir. Böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması için lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

Pediyatrik Hastalar:

Pediyatrik hastalarda vareniklinin güvenlilik ve etkililiği bilinmediğinden, 18 yaş altındaki hastalarda vareniklin kullanımı önerilmemektedir.

Vareniklinin tek ve çok dozlu farmakokinetiği yaşları 12 ile 17 arasında (17 dahil) değişen pediyatrik hastalarda incelenmiş ve çalışılan 0.5 mg-2 mg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı bulunmuştur. Vücut ağırlığı >55 kg olan adolesan hastalarda EAA (0-24) (Eğri Altı Alanı) ile değerlendirilen kararlı durum sistemik maruziyet düzeyinin, aynı dozlar için erişkin popülasyonlarındakine benzer olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığı ≤55 kg olan adolesanlarda, 0.5 mg doz verildiğinde, varenikline kararlı durum günlük maruziyet, yetişkin popülasyona göre ortalama olarak daha yüksektir (yaklaşık %40). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında adolesanların plazma konsantrasyonunda %30'luk artış ve eliminasyon yarılanma zamanında kısalma (10.9 saat) izlenmiştir.

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Anlamlı düzeyde hepatik metabolizmanın yokluğundan ötürü, karaciğer bozukluğunun vareniklinin farmakokinetik özelliklerini etkilenmesi beklenmez. (bkz. Bölüm 4.2)

Hafif şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmin edilen kreatinin klerensi > 50 ml/dak ve ≤ 80 ml/dak) vareniklinin farmakokinetik özellikleri değişmemiştir. Orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastaların (tahmin edilen kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dak ve ≤ 50 ml/dak) maruz kaldığı vareniklin miktarı, böbrek fonksiyonları normal olan (tahmin edilen kreatinin klerensi > 80 ml/dak) bireylere göre 1.5 kez daha yüksek bulunmuştur. Ağır böbrek yetmezliği bulunan bireylerde (tahmin edilen kreatinin klerensi < 30 ml/dak), maruz kalınan vareniklin miktarı 2.1 kez artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği olan bireylerde, vareniklin hemodiyaliz ile etkili biçimde vücuttan uzaklaştırılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

2 yıl vareniklin uygulanan erkek sıçanlarda doza bağlı olarak hibernoma insidansında artış gözlenmiştir. Vareniklin uygulanan gebe sıçanların yavrularında fertilitede azalma, fötüs ağırlığında azalma, doğanlarda ise işitsel ürkme tepkisinde ise artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6). Bu etkiler yalnızca insanın maksimum düzeyin üzerinde ilaca maruz kalmasıyla izlenebilecek etkiler olup klinik kullanıma uygun değildir. Klinik olmayan veriler nikotine göre vareniklinin daha zayıf olarak daha güçlendirici özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda vareniklin yanlış kullanım potansiyeli düşük seviyededir.

Karsinojenezis, mutajenezis, fertilitte bozukluğu

CD1 farelerinde ve Sprague-Dawley sıçanlarında sırasıyla 20 mg/kg/gün'e kadar dozlarla yaşam boyu karsinojenite çalışmaları düzenlenmiştir. Farelerin sistemik maruz kaldığı ilaç miktarı (Cmaks), günde iki kez 1 mg'lık doz ile insanlarda elde edilen Cmaks değerinin 47 katıdır. Sıçanlara 2 yıl boyunca 1, 5, 15 mg/kg/gün vareniklin uygulanmıştır. Erkek sıçanlarda (doz grubu başına n=65) orta doz düzeyinde ve maksimum doz düzeyinde hibernoma (kahverengi yağ dokusu tümörü) sıklığı artmıştır (orta doz düzeyi: 1 tümör, 5 mg/kg/gün, günde iki kez 1 mg'lık insan Cmaks'ının 23 katı; yüksek doz düzeyi: 2 tümör, 15 mg/kg/gün, günde iki kez 1 mg'lık insan Cmaks'ının 67 katı). İki yıla kadar vareniklin uygulanan farelerde ya da dişi sıçanlarda herhangi bir karsinojenik etki saptanmamıştır. Bu bulgunun insanlardaki klinik önemi bilinmemektedir.

Aşağıdaki ölçümlere göre, metabolik aktivasyon eşliğinde ya da metabolik aktivasyon olmaksızın, vareniklin herhangi bir genotoksik etki göstermemiştir. Bu ölçümler; Ames bakteriyel mutasyon ölçümü; memeli CHO/HGPRT ölçümü ve sıçan kemik iliğinde *in vivo* ve insan lenfositlerinde *in vitro* sitogenetik aberasyon testleridir.

15 mg/kg/gün (insan için önerilen dozun 67 ve 36 katı) vareniklin uygulanan erkek ve dişi sıçanlarda fertilitte bozukluğuna sebep olmamıştır. Ancak hamile sıçanlarda 15 mg/kg/gün (insan için önerilen dozun 36 katı) uygulaması sonrasında bu sıçanların yavrularında fertilitede düşüş gözlenmiştir. Hamile sıçanların yavrularındaki fertilitte düşüşü 3mg/kg/gün (insan için önerilen dozun 9 katı) vareniklin uygulamasında gözlemlenmemiştir.

Teratojenezis

15 ve 30 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda vareniklin, sıçan ve tavşanlarda teratojenik etki yapmamıştır (günde iki kez 1 mg'lık insan dozuna ait EAA değerinin sırasıyla 36 ve 50 katı).

Teratojenik olmayan etkiler

Hayvan reproduksiyon çalışmalarında vareniklinin fetus üzerinde bir yan etkiye yol açtığı görülmüştür. Vareniklin ile tedavi edilen gebe tavşanların yavrularında, 30 mg/kg/gün doz düzeyinde (günde iki kez 1 mg'lık doza ait EAA değerinin 50 katı) fertilitenin azaldığı gözlenmiştir; fertilitenin düşmesiyle ilgili bu bulgu 10mg/kg/gün (günde iki kez 1 mg'lık doza ait EAA değerinin 23 katı) oral dozu uygulandığında izlenmemiştir. Buna ek olarak, 15 mg/kg/gün (günde iki kez 1 mg'lık insan dozuna ait EAA değerinin 36 katı) vareniklin uygulanan gebe sıçanların yavrularında fertilitede düşüş ve işitmeye bağlı ürkme tepkisinde artış gözlenmiştir.

Klinik olmayan veriler pekiştirici özelliklere sahip vareniklinin nikotine göre daha düşük potansiyelde olduğunu göstermektedir.

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda vareniklinin suistimal edilme potansiyeli düşük seviyededir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Selüloz, Mikrokristalin
Kalsiyum hidrojen fosfat, susuz
Kroskarmeloz sodyum
Silika, Koloidal Susuz
Magnezyum stearat
Opadry Mavi
Opadry Şeffaf
Saf Su
Titanyum dioksit (E171)
FD&C#2/indigo karmin aluminyum lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo yüzü şeffaf Aklar/PVC filminden oluşan tek doz blister sistemi

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

124 / 100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ