KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CHAMPİX 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Vareniklin 1 mg
Her 1 mg tablet, 1 mg varenikline eşdeğer 1,71 mg vareniklin tartarat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CHAMPİX 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. CHAMPİX oral kullanım içindir. CHAMPİX 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. CHAMPİX tedavisine bu tarihten 1-2 hafta önce başlanmalıdır.

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

Sigarayı bırakamayan veya birden bırakmak istemeyen hastalar için CHAMPİX ile kademeli sigara bırakma yaklaşımı değerlendirilmelidir. Hastalar tedavinin ilk 12 haftası boyunca sigarayı azaltmalı ve bu tedavi süresinin sonunda sigarayı bırakmalıdır. Hastalar daha sonra toplam 24 haftalık bir tedavi için 12 haftalık ek bir süre boyunca CHAMPİX almaya devam etmeli ve toplam tedavi süresi 24 haftayı tamamlamalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Sigarayı bırakmaya kararlı olan ve bir önceki CHAMPİX tedavisinde sigarayı bırakamayan veya tedavi sonrasında tekrar sigaraya başlayan hastalar CHAMPİX ile tekrar bırakma girişiminde başarılı olabilir (bkz. bölüm 5.1).

CHAMPİX'in istenmeyen etkilerini tolere edemeyen hastalarda doz, geçici ya da kalıcı olarak günde 2 kez 0,5 mg'a düşürülmelidir.

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:
CHAMPİX tabletleri bölünmeden bütün olarak yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. CHAMPİX 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 gözlendiğinde, doz günde 1 mg'a düşürülebilir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) önerilen CHAMPİX 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 CHAMPİX 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 CHAMPİX'in etkililiği gösterilmemiştir. Bu sebeple bu yaş grubunda CHAMPİX kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

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.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sigara bırakmanın etkileri:
Hastalarda sigarayı bırakmaktan (CHAMPİX tedavisi alarak 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.

Nöropsikiyatrik semptomlar:
Pazarlama sonrası deneyimde, CHAMPİX ile sigarayı bırakma girişiminde bulunan hastalarda davranış veya düşüncede değişiklik, anksiyete, psikoz, duygu durum dalgalanmaları, agresif davranış, depresyon, intihar düşüncesi ve eylemi ve intihar girişimleri rapor edilmiştir.

Nöropsikiyatrik hastalık geçmişi olan veya olmayan sigara kullanıcılarında vareniklin, bupropion, nikotin replasman tedavisi bandı (NRT) kullanımının ciddi nöropsikiyatrik olay riskini değerlendirmek üzere, büyük, randomize, çift kör, aktif ve plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada birincil güvenlilik sonlanım noktası, pazarlama sonrası deneyimde rapor edilmiş olan kompozit nöropsikiyatrik advers olaylardır.

Psikiyatrik bozukluk geçmişi olan veya olmayan hastalarda vareniklin kullanımı, plasebo ile karşılaştırıldığında kompozit birincil sonlanım noktasında artmış ciddi nöropsikiyatrik advers olay riski ile ilişkilendirilmemiştir (bkz. bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler– Psikiyatrik Bozukluk Geçmişi Bulunan veya Bulunmayan Hastalardaki Çalışma).

Nadiren intihar düşüncesi ve intihar girişimini içeren depresif ruh hali, nikotin yoksunluğunun bir semptomu olabilir.

Hekimler, tedavi ile veya tedavi olmaksızın sigarayı bırakma girişiminde bulunan hastalardaki ciddi nöropsikiyatrik semptomların meydana gelme olasılığının farkında olmalıdırlar. Eğer vareniklin tedavisi alırken ciddi nöropsikiyatrik semptomlar meydana gelirse, hastalar vareniklini hemen bırakmalıdır ve tedavinin yeniden değerlendirilmesi için bir sağlık mesleği mensubu ile iletişime geçmelidirler.

Psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar:
İlaç tedavisi ile veya ilaç tedavisi olmaksızın sigaranın bırakılması, altta yatan psikiyatrik hastalığın (örn. depresyon) şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmiştir.

CHAMPİX sigara bırakma çalışmaları, psikiyatrik bozukluk geçmişi olan hastalarda veri sağlamıştır (bkz. bölüm 5.1).

Bir sigara bırakma klinik çalışmasında, tedaviden bağımsız olarak, psikiyatrik bozukluk geçmişi olmayan hastalardaki ile karşılaştırıldığında, psikiyatrik bozukluk geçmişi olan hastalarda nöropsikiyatrik advers olaylar daha sık raporlanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

Psikiyatrik hastalık geçmişi bulunan hastalara özel ilgi gösterilmelidir ve buna uygun olarak hastalara tavsiye verilmelidir.

Nöbet:
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde CHAMPİX ile tedavi edilen hastalarda (nöbet geçmişi olmasından bağımsız) nöbet vakaları raporlanmıştır. Nöbet hikayesi veya nöbet eşiğini düşüren diğer faktörleri olan hastalarda CHAMPİX dikkatli kullanılmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:
Tedavinin sonunda, hastaların %3'ünde CHAMPİX 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
CHAMPİX alan hastalar yeni kardiyovasküler semptomların gelişmesi veya bunların kötüleşmesi durumunda hekimlerine bilgi vermeleri ve miyokard infarktüsü veya inme belirti ve semptomları olması durumunda acil medikal yardıma başvurmaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Hipersensitivite reaksiyonları:
Vareniklin kullanan hastalarda anjiyoödem de dahil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonlarına dair pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır. 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 reaksiyonlarına dair veriler pazarlama sonrası raporlarda bulunmaktadır. Bu deri reaksiyonları hayatı tehdit edebileceği için hastalar döküntü ve deri reaksiyonunun ilk işaretinde tedaviyi bırakmalı ve derhal doktoru ile irtibata geçmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Vareniklin metabolizması klerensinin %10'undan daha az olduğundan, sitokrom P450 sistemini etkileyen etkin maddeler, vareniklin farmakokinetiğini etkilemez (bkz. bölüm 5.2) ve bu sebeple CHAMPİX 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 aktif maddelerin (örn. metformin - bkz. aşağıdaki bölüm) vareniklinden etkilenme olasılığı düşüktür.

Metformin: Vareniklin metforminin farmakokinetiğini etkilememiştir. Metforminin vareniklinin farmakokinetiği üzerine bir etkisi yoktur.

Simetidin: Simetidininvareniklin ile birlikte uygulanması vareniklinin renal klerensindeki azalma nedeniyle, vareniklinin sistemik maruziyetini %29 arttırmıştır. Eş zamanlı simetidin kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde ya da hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Ancak ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda simetidin ve vareniklinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Digoksin: Vareniklin digoksinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Varfarin: Vareniklin varfarinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Vareniklin protrombin zamanını (INR) etkilemez. Kendi başına sigaranın bırakılması, varfarinin farmakokinetiğinde değişikliklere yol açabilir (bkz. bölüm 4.4).

Alkol: Alkol ve vareniklinin potansiyel etkileşimlerine dair klinik veriler sınırlıdır. Pazarlama sonrasındaki dönemde vareniklin kullanmakta olan kişilerde alkolün intoksikasyon etkilerinin arttığına dair vakalar raporlanmıştır. Bu olaylarla vareniklin kullanımı arasında nedensel bir ilişki saptanamamıştır.

Sigaranın bırakılmasında kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulama:

Bupropion: vareniklin bupropionun kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Nikotin Replasman Tedavisi (NRT): Sigara içen kişilere vareniklin ve NRT 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 NRT ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi sırasında bulantı, baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, dispepsi ve yorgunluk insidansı daha yüksek bulunmuştur.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyonda ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar CHAMPİX tedavisi almakta iken uygun bir doğum kontrolü (kontrasepsiyon) kullanma konusunda doktoruna danışmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlardaki ortalama miktarda veri vareniklinin malformatif veya fetal/neonatal toksisitesi olmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.1).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Önlem olarak, hamilelik sırasında vareniklin kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir (bkz. bölüm 5.1).

Laktasyon dönemi
CHAMPİX'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları vareniklinin anne sütüne geçebileceğini göstermektedir. Emzirmenin çocuğa yararı ve CHAMPİX tedavisinin anneye faydası göz önüne alınarak emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine veya CHAMPİX tedavisine devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Vareniklinin fertilite üzerine etkisine yönelik klinik veri bulunmamaktadır.

Sıçanda standart erkek ve dişi üreme çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler, insanda herhangi bir tehlike olasılığına işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CHAMPİX'in araç kullanma yeteneği üzerine etkisi az ya da orta seviyede olabilir. CHAMPİX baş dönmesine, uyku haline ve geçici bilinç kaybına sebep olabileceğinden

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. CHAMPİX çalışmalarının tasarım ya da analizinde; çalışma ilacına bağlı yan etkilerle, muhtemel nikotin yoksunluğundan kaynaklanan yan etkileri ayırt etmek için herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Yan etkiler pazarlama öncesi Faz 2-3 çalışmalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayanmaktadır ve pazarlama öncesi ve sonrası vareniklin ile tedavi edilen yaklaşık 5.000 hastayı içeren 18 plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen toplu verilere dayanarak güncellenmiştir.

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 gerçekleşmiş, nadiren tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Aşağıda, görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından listelenmiştir. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Çok yaygın : Nazofarenjit
Yaygın : Bronşit, sinüzit
Yaygın olmayan : Fungal enfeksiyon, viral enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek : Platelet sayısında azalma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın : Kilo artışı, iştahta azalma, iştah artışı
Yaygın olmayan : Hiperglisemi
Seyrek : Diabetes mellitus, polidipsi

Psikiyatrik hastalıklar
Çok yaygın : Anormal rüyalar, uykusuzluk
Yaygın olmayan : İntihar düşüncesi, agresyon, panik reaksiyon, anormal düşünme, huzursuzluk, duygu durum dalgalanmaları, depresyon*, anksiyete*, halüsinasyon*, libido artması, libido azalması
Seyrek : Psikoz, uyurgezerlik, anormal davranışlar, disfori, bradifreni

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın : Uyku hali, baş dönmesi, tat alma duyusunda bozukluk
Yaygın olmayan : Nöbet, tremor, letarji, hipoestezi
Seyrek : Serebrovasküler olay, hipertoni, dizartri, koordinasyon bozukluğu, tat alma duyusunda yetersizlik, sirkadiyen ritim uyku bozukluğu
Bilinmiyor : Geçici bilinç kaybı

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan : Miyokard infarktüsü, anjina pektoris, taşikardi, palpitasyonlar, kalp atım hızında artış
Seyrek : Atrial fibrilasyon, elektrokardiyogramda ST segment depresyonu, elektrokardiyogramda T dalga amplitüdünde azalma

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan : Kan basıncı artışı, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Dispne, öksürük
Yaygın olmayan : Üst solunum yolu inflamasyonu, solunum yolunda konjesyon, ses kısıklığı, alerjik rinit, boğazda tahriş, sinüs konjesyonu, üst solunum yolu öksürük sendromu, burun akıntısı
Seyrek : Laringeal ağrı, horlama

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Bulantı
Yaygın : Gastroözofajiyal reflü rahatsızlığı, kusma, konstipasyon, diyare, şişkinlik hissi, karın ağrısı, diş ağrısı, dispepsi, mide/bağırsakta gaz, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan : Hematokezya, gastrit, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, erüktasyon, aftöz stomatit, gingiva ağrısı
Seyrek : Hematemez, anormal feçes, beyaz dil

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan : Eritem, akne, hiperhidroz, gece terlemesi,
Seyrek : Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme de dahil olmak üzere ciddi deri reaksiyonları, anjiyoödem

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın : Artralji, miyalji,sırt ağrısı
Yaygın olmayan : Kas spazmları, muskuloskeletal göğüs ağrısı
Seyrek : Eklemde kısıtlılık, kostokondrit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan : Pollaküri, noktüri
Seyrek : Glukozüri, poliüri

Üreme sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan : Menoraji
Seyrek : Vajinal akıntı, cinsel fonksiyon bozukluğu

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın : Göğüs ağrısı, yorgunluk
Yaygın olmayan : Göğüste rahatsızlık, influenza benzeri hastalık, pireksi, asteni, halsizlik,
Seyrek : Üşüme hissi, kist

Laboratuvar bulguları
Yaygın : Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Seyrek : Semen analizinde anormallik, C-reaktif protein artışı, kan kalsiyum düzeyinde azalma

*Sıklıklar pazarlama sonrası, gözlemsel kohort çalışması ile belirlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Piyasaya sunum öncesinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda doz aşımı bildirilmemiştir.

Doz aşımı durumunda, standart destekleyici önlemler gerektiği gibi uygulanmalıdır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Sinir Sistemi İlaçları, Bağımlılığa Karşı Kullanılan İlaçlar Nikotin Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar

ATC kodu: N07BA03

Etki mekanizması
Vareniklin, α4β2 nöronal nikotinik 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 α4β2 nöronal nikotinik 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 α4β2 nAChR bağlanma noktası için yarışır. Vareniklin, nikotinin α4β2 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 nikotinik reseptörlerle (α3β4 Ki=84nM, α7 Ki=620nM, α1βγδ Ki=3.400nM) ya da nikotinik olmayan reseptörler ve taşıyıcılarla (Ki>1μM, 5-HT_3 reseptörü Ki=350nM) karşılaştırıldığında, α4β2 reseptör alt tipine daha güçlü seçicilik gösterir ve bağlanır (Ki=0,15nM).

Farmakodinamik etki
CHAMPİX'in sigaranın bırakılmasındaki etkililiği, α4β2 nikonitik reseptördeki parsiyel agonist etkisinden kaynaklanır. Bu reseptör üzerindeki etkisi sigara açlığı ve yoksunluk semptomlarını iyileştirmek (agonist aktivite) için yeterlidir ve aynı zamanda nikotinin α4β2 reseptörlerine bağlanmasına engel olarak (antagonist aktivite) sigaranın pekiştirici ve ödüllendirici etkilerini bloke eder.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Sigarayı bırakma tedavilerinin sigarayı bırakmaya istekli olan ve ek tavsiye ve destek alan hastalarda başarı olasılığı daha yüksektir.

Sigara içenlerin (≥10 sigara/gün) katıldığı 3 klinik çalışmada, CHAMPİX'in sigaranın bırakılmasındaki etkililiği gösterilmiştir. 2.619 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 CHAMPİX (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 sonlanım noktası, 9-12. haftalar arasında karbon monoksit (CO) ile doğrulanmış 4 haftalık sürekli bırakma oranıdır (4H-SBO). CHAMPİX için birincil sonlanım noktası bupropion ve plaseboya göre istatistiksel üstünlük göstermiştir.

40 haftalık tedavisiz dönemden sonra her iki çalışma için ikincil sonlanım noktaları 52. haftadaki Sürekli Abstinans Oranı'dır (SAO). SAO tedavi edilen tüm hastalardan 9. haftadan 52. haftaya kadar sigara içmeyen (sigaradan tek bir içine çekme bile olmadan) ve solukla dışarı verilen CO ölçümü 10 ppm'den fazla olamayanların oranı olarak tanımlanmıştır.

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

	Çalışma 1 (n=1.022)		Çalışma 2(n=1.023)	
	4H-SBO	SAO hf 9-52	4H-SBO	SAO hf 9-52
CHAMPİX	%44,4	%22,1	%44	%23
Bupropion	%29,5	%16,4	%30	%15
Plasebo	%17,7	%8,4	%17,7	%10,3
Olasılık Oranı CHAMPİX'e karşı plasebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Olasılık Oranı CHAMPİX'e karşı bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,064	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

Hastalar tarafından rapor edilmiş sigara içme isteği, çalışmayı bırakma ve sigara içmeyi teşvik edici etkiler
1 ve 2 çalışmalarının her ikisinde de aktif tedavi süresince, plasebo ile karşılaştırıldığında CHAMPİX'e randomize edilen hastalarda sigara içme isteği ve çalışmayı bırakma anlamlı derecede azalmıştır. CHAMPİX ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi süresince sigara içen hastalarda sigara içme davranışını devam ettirebilecek olan teşvik edici etkileri de belirgin şekilde azaltmıştır. Tedavisiz uzun dönemli takip fazı boyunca vareniklinin sigara içme isteği, çalışmayı bırakma ve sigara içmeyi teşvik etme üzerine etkileri değerlendirilmemiştir.

Abstinansın devamlılığı çalışması
12 haftalık ek CHAMPİX tedavisinin, abstinansın devamı üzerindeki yararlı etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya katılan hastalara (n=1.927) 12 hafta süreyle açık-etiketli olarak günde iki kez 1 mg CHAMPİX verilmiştir. Onikinci haftada sigarayı bırakan hastalar 12 haftalık ek bir süre boyunca CHAMPİX (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 (SAO)'dır.

Bu çalışma plasebo ile karşılaştırıldığında sigarayı bırakmanın devamı için günde iki kez 1 mg CHAMPİX ile 12 haftalık ek bir tedavinin yararını göstermiştir: SAO için plaseboya

göre üstünlük 52. haftaya kadar korunmuştur. Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Plaseboya karşı CHAMPİX ile tedavi edilen hastalarda sürekli abstinans oranı (SAO)

	CHAMPİX n=602	Plasebo n=604	Değişiklik %95 güven aralığı	Olasılık Oranı %95 güven aralığı
SAO* 13-24 hf	%70,6	%49,8	%20,8 (%15,4-%26,2)	2,47 (1,95-3,15)
SAO* 13-52 hf	%44	%37,1	%6.9 (%1,4-%12,5)	1,35 (1,07-1,7)

*Sürekli abstinans oranı

CHAMPİX'in siyahilerde kullanımının klinik etkilerini belirlemek adına sınırlı klinik deneyim bulunmaktadır.

1 ve 5. haftalar arası esnek bırakma günü
Vareniklinin etkililiği ve güvenliliği tedavinin 1 ve 5. haftaları arası sigarayı bırakma esnekliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu 24 haftalık çalışmada hastalar 12 hafta boyunca tedavi almış ve bunu 12 haftalık tedavisiz bir takip fazı izlemiştir. Vareniklin ve plasebo için 4H-SBO (9-12. haftalar arası) sırasıyla %53,9 ve %19,4 olmuştur (fark=34,5; %95 GA: %27 ve %42) ve 9-24 haftada SAO %35,2 (vareniklin) ve %12,7 (plasebo)'dir (fark=%22,5; %95 GA: %15,8 - %29,1). 1-2 hafta içinde bırakmak istemeyen veya hedef bırakma gününü belirleyemeyen hastalara tedaviye başlamaları ve sonrasında 5 hafta içinde kendi bırakma tarihlerini seçmeleri önerilebilir.

CHAMPİX ile tekrar tedavi edilen hastalarda çalışma
CHAMPİX, önceden CHAMPİX ile sigarayı bırakma girişimi olan, bırakmada başarılı olmamış veya tedavi sonrası tekrar başlamış 494 hastada çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Önceki tedavi sürecinde endişe uyandıracak bir yan etki yaşamış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar 12 haftalık tedavi boyunca 1:1 oranında günde iki kez CHAMPİX 1 mg (N=249) veya plasebo (N=245) gruplarına randomize edilmiş ve tedavi sonrası 40 hafta takip edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastalar geçmişte bir sigarayı bırakma girişimi için CHAMPİX almış (en az iki haftalık toplam tedavi süresi boyunca), çalışmanın başlangıcından en az 3 ay önce CHAMPİX almış ve en az dört haftadır sigara içmekte olan hastalardır.
CHAMPİX ile tedavi edilen hastaların 9-12. haftalar ve 9-52. haftalardaki CO ile doğrulanmış abstinans oranı plasebo ile tedavi edilenlere göre üstündür. Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Plaseboya karşı CHAMPİX ile tedavi edilen hastalarda sürekli abstinans oranı (SAO)

	CHAMPİX n=249	Plasebo n=245	Olasılık oranı (%95 güven aralığı), p değeri

SAO* 9-12 hf	%45	%11,8	7,08 (4,34-11,55) p<0,0001
SAO* 9-52 hf	%20,1	%3,3	9 (3,97-20,41) p<0,0001

*Sürekli abstinans oranı

Sigara bırakmaya kademeli yaklaşım
CHAMPİX; dört hafta içinde sigarayı bırakamayan veya bırakmak istemeyen; fakat bırakmadan önce 12 haftalık bir dönem boyunca kademeli olarak sigarayı azaltmak isteyen 1.510 hastada 52 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 24 hafta boyunca günde iki kez CHAMPİX 1 mg (n=760) veya plaseboya (n=750) randomize edilmiş ve tedavi sonrası 52. haftaya kadar takip edilmiştir. Hastalara 12 haftada tamamen bırakmaya ulaşacak bir hedefle tedavinin ilk dört haftasının sonunda içtikleri sigara sayısını en az %50 oranında azaltmaları ve tedavinin dördüncü haftasından sekizinci haftasına kadar ek %50 daha azaltmaları söylenmiştir. Başlangıçtaki 12 haftalık azaltma fazından sonra hastalar tedaviye bir 12 hafta daha devam etmiştir. CHAMPİX ile tedavi edilen hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek bir sürekli abstinans oranı göstermiştir; başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Plaseboya karşı CHAMPİX ile tedavi edilen hastalarda sürekli abstinans oranı (SAO)

	CHAMPİX n=760	Plasebo n=750	Olasılık oranı (%95 güven aralığı),p değeri
SAO* 15-24 hf	%32,1	%6,9	8,74 (6,09-12,53) p<0,0001
SAO* 21-52 hf	%27	%9,9	4,02 (2,94-5,5) p<0,0001

*Sürekli abstinans oranı

Bu çalışmada CHAMPİX'in güvenlilik profili pazarlama öncesi çalışmalarda gözlenenlerle tutarlıdır.

Kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda çalışmalar
Vareniklin, 2 aydan uzun süre önce teşhisi konulmuş kardiyovasküler rahatsızlığı (hipertansiyon dışında veya hipertansiyona ilave) bulunan hastalar ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, 12 haftalık tedavi almak üzere günde iki kez 1 mg vareniklin (n= 353) veya plasebo grubuna (n= 350) randomize edilmiş ve tedavi sonrasında 40 hafta boyunca izlenmiştir. Vareniklin ve plasebo için 4 haftalık SBO (sürekli bırakma oranı) sırasıyla %47,3 ve %14,3, 9-52 hafta SAO ise %19,8 (vareniklin) ve %7,4 (plasebo) olmuştur.

Ölümler ve ciddi kardiyovasküler olaylar körlenmiş, bağımsız bir kurul tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirilen olaylar her iki tedavi gurubunda da ≥%1 oranda tedavi sırasında (veya tedavi sonrası 30 gün içinde) görülmüştür: ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (vareniklin ve plasebo için sırasıyla %1,1 ve %0,3) ve anjina pektoris nedeniyle hastaneye yatma (%0,6 ve %1,1). Tedavi içermeyen 52 haftaya kadar süren takip süresi boyunca, belirlenen olaylar arasında koroner revaskülarizasyon gereksinimi (%2'ye karşı

%0,6), anjina pektoris için hastaneye yatma (%1,7'ye karşı %1,1) ve yeni periferal vasküler hastalık (PVD) teşhisi veya PVD prosedürü dolayısıyla hastaneye yatma (%1,4'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.

CHAMPİX'in kardiyovasküler güvenliliğini sistematik olarak değerlendirmek için 7.002 hastanın dahil olduğu (4.190 CHAMPİX, 2.812 plasebo) 15 klinik çalışmanın (≥12 haftalık tedavi süresi) meta analizi yapılmıştır. Yukarıda bahsedildiği üzere stabil kardiyovasküler hastalığı olan çalışmadaki hastalar meta analize dahil edilmiştir.

Primer KV güvenlilik analizi kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) birleşik sonlanım noktasının görülmesi ve zamanlamasını içermektedir. Sonlanım noktasındaki bu olaylar körlenmiş, bağımsız bir komite tarafından değerlendirilmiştir. Genel olarak, meta analize dahil edilen çalışmalarda uygulanan tedavi sırasında az sayıda MACE görülmüştür (CHAMPİX 7 [%0,17]; plasebo 2 [%0,07]). İlave olarak, tedaviden sonraki 30 güne kadar az sayıda MACE görülmüştür (CHAMPİX 13 [%0,31]; plasebo 6 [%0,21]).

Meta analiz CHAMPİX'e maruziyet sonucu MACE için zarar oranının tedavi sırasındaki hastalar için 2,83 (%95 güven aralığı 0,76-10,55, p=0,12) tedaviden sonra 30 güne kadar olan hastalar için ise 1,95 (%95 güven aralığı 0,79-4,82, p=0,15) olduğunu göstermiştir. Bunlar, her 1.000 hasta yılı başına tahmin edilen sırasıyla 6,5 MACE olayı artışına ve 6,3 MACE olayı artışına eşdeğerdir. MACE için zarar oranı sigara içmenin yanında kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksektir. Meta analizde CHAMPİX koluyla plasebo kolu karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm oranları (CHAMPİX 6 [%0,14]; placebo 7 [%0,25]) ve kardiyovasküler mortalite oranları (CHAMPİX 2 [%0.05]; placebo 2 [%0,07]) birbirleriyle benzerdir.

Psikiyatrik bozukluk hikayesi olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler güvenlilik değerlendirme çalışması
Psikiyatrik bozukluk hikayesi olan ve olmayan hastalarda yapılan çalışmada (ana çalışma; bkz bölüm 5.1 – Nöropsikiyatrik güvenlilik) ve bu çalışmanın tedavisiz uzatma çalışması olan, ana çalışmayı (N=8.058) tamamlayan 6.293 hastanın 4.595'inin dahil edildiği ve 52. haftaya kadar izlendiği kardiyovasküler güvenlilik değerlendirme çalışmasında CHAMPİX'in kardiyovasküler (KV) güvenliliği değerlendirilmiştir. Ana çalışmada tedavi edilen tüm hastaların 1.749'u (%21,7) Framingham skoruna göre orta KV risk ve 644'ü (%8) yüksek KV riske sahipti.

Primer KV sonlanım noktası, tedavi sırasında kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan MACE gelişimine kadar geçen zaman olarak belirlenmiştir. Ölüm ve kardiyovasküler olaylar körlenmiş, bağımsız bir komite tarafından değerlendirilmiştir

Aşağıdaki tablo tedavi süresince, tedavi sonrası 30 gün için ve çalışmanın sonuna kadar kümülatif olarak plaseboyla karşılaştırmalı MACE insidansı ve zarar oranlarını göstermektedir.

	CHAMPİX N=2.016	**Bupropion** N=2.006	**NRT** N=2.022	**Plasebo** N=2.014
Tedavi süresince				
MACE*, n (%)	1 (0,05)	2 (0,1)	1 (0,05)	4 (0,2)
Tehlike Oranı (%95 GA) vs plasebo	0,29 (0,05-1,68)	0,5 (0,1-2,5)	0,29 (0,05-1,7)	
Tedavi süresince + 30 gün				
MACE*, n (%)	1 (0,05)	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,2)
Tehlike Oranı (%95 GA) vs placebo	0,29 (0,05-1,7)	0,51 (0,1-2,51)	0,5 (0,1-2,48)	
Çalışmanın sonuna kadar				
MACE*, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,3)	8 (0,4)
Tehlike Oranı (%95 GA) vs plasebo	0,39 (0,12-1,27)	1,09 (0,42-2,83)	0,75 (0,26-2,13)	
*MACE: majör advers kardiyovasküler olay				

Toplamda sayıların göreceli olarak düşük olması nedeniyle ilişki tümüyle göz ardı edilemese de, 12 hafta tedavi edilen ve 1 yıl takip edilen sigara içicilerinde, plasebo ile karşılaştırılan CHAMPİX, NRT ve bupropion, KV yan etki riski artışı ile ilişkilendirilmemiştir.

Hafif-Orta şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar
CHAMPİX'in (günde 2 kere 1 mg) hafif-orta şiddette KOAH hastalarının sigara bırakmasındaki etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Bu 52 haftalık çalışma süresince hastalar 12 hafta boyunca tedavi almış ve takip eden 40 hafta boyunca ilaçsız takip edilmişlerdir. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası CO ile doğrulanmış 9-12 hafta boyunca 4 haftalık sürekli bırakma oranıdır (4H-SBO) sekonder sonlanım noktası ise 9 haftadan 52 haftaya kadar sürekli abstinans (SAO) oranıdır. Vareniklinin güvenlilik profili genel popülasyonda yapılan diğer çalışmalarda raporlananlar (pulmoner güvenlilik de dahil) ile benzerdir. 4 haftalık SBO (9-12 hafta) ve SAO oranı (9-52 hafta) için sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

	4H-SBO	**SAO 9-52 hafta**
CHAMPİX, (n = 248)	%42,3	%18,5
Plasebo, (n = 251)	%8,8	%,5,6
Olasılık oranı (CHAMPİX / Plasebo)	8,4 p<0,0001	4,04 p<0,0001

Majör depresyon öyküsü olan hastalarda yapılan çalışmalar
Vareniklinin etkililiği geçmiş 2 yıl boyunca veya mevcut stabil tedavi boyunca majör depresyon öyküsü olan 525 hastanın dahil olduğu randomize plasebo kontrollü çalışma ile doğrulanmıştır. Bırakma oranları genel popülasyonda raporlananlar ile karşılaştırıldığında benzerdir. Sürekli yoksunluk oranı 9-12 hafta arasındaki vareniklin tedavi grubunda %35,9 iken plasebo grubunda %15,6 (Olasılık Oranı 3,35 (%95 GA 2,16-5,21)) 9-52 hafta arasında ise sırayla %20,3 ve %10,4'tür (Olasılık Oranı 2,36 (%95 GA 1,4-3,98)). Vareniklin kullanan hastalarda en yaygın görünen yan etkiler (≥%10) bulantı (%27– plasebo grubunda %10,4), baş ağrısı (%16,8- plasebo grubunda %11,2), anormal rüyalar (%11,3- plasebo grubunda %8,2), uykusuzluk (%10,9-plasebo grubunda %4,8) ve irritabilite (%10,9- plasebo grubunda %8,2)'dir. Psikiyatrik ölçekler vareniklin ve plasebo grupları arasında bir fark göstermemiştir. Ayrıca çalışma sırasında her iki tedavi grubunda da depresyon veya diğer psikiyatrik semptomlarda genel olarak kötüleşme görülmemiştir.

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 edilen ve devamında 12 hafta ilaçsız takip süresine sahip çalışmada değerlendirilmiştir.

Vareniklin alan hastalarda görülen en yaygın advers olaylar; bulantı (%23,8-plasebo grubunda %14), baş ağrısı (%10,7-plasebo grubunda %18,6) ve kusma (%10,7-plasebo grubunda %9,3) olmuştur. Bildirilen nöropsikiyatrik advers olaylar arasında; her iki grupta da gönüllülerin ≥%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.

Vareniklin grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında hasta kayıt öncesi (yaşam boyu öykü) ve aktif tedavi süresinin bitiminden sonraki dönemlerde (tedavinin son dozundan sonraki 33. günden 85. güne kadar) daha yüksek oranda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Aktif tedavi süresince intihar ile alakalı olayların görülme sıklığı vareniklin ile tedavi gören grup ile plasebo tedavisi gören grup arasında benzerdir (sırasıyla %11 ve %9,3). İntihar ile alakalı olayları olan hastaların oranı aktif tedavi fazı ile tedavi sonrası faz dönemlerinde karşılaştırılmıştır. Vareniklin grubunda bir değişiklik yok iken plasebo grubunda oran tedavi sonrası fazda daha düşüktür. Her ne kadar sonuçlanmış bir intihar olayı yoksa da vareniklin tedavi grubunda yer alan ve hayatı boyunca defalarca intihar teşebbüsünde bulunmuş bir hasta, yine intihar etmeyi denemiştir. Bu sigara bırakma çalışmasından elde edilen sınırlı veriler, şizofreni veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda güvenlilik konusunda kesin sonuçlar çıkarılmasına izin vermek için yeterli değildir.

Psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalarda nöropsikiyatrik güvenlilik çalışması:
Vareniklin, psikiyatrik hastalık geçmişi olan (psikiyatrik kohort, N=4.074) ve psikiyatrik geçmişi olmayan hastaların (psikiyatrik bozukluk olmayan kohort, N=3.984) dahil edildiği bir randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Günde 10

adet veya daha fazla sigara içen 18-75 yaş arasındaki hastalar, 1 mg BID vareniklin, 150 mg BID bupropion SR, zamanla azaltılan 21 mg/gün nikotin replasman tedavisi bandı (NRT) veya plasebonun 12 haftalık kullanımı için 1:1:1:1 olacak şekilde randomize edilmiştir; bu hastalar tedaviden sonra 12 hafta daha takip edilmiştir.

Birincil güvenlilik sonlanım noktası, aşağıdaki kompozit nöropsikiyatrik (NPS) advers olaylardır:
Şiddetli anksiyete, depresyon, anormal hissetme veya düşmanlık ve/veya orta veya şiddetli ajitasyon, agresyon, delüzyonlar, halüsinasyonlar, homisidal düşünce, mani, panik, paranoya, psikoz, intihar düşüncesi, intihar eylemi veya tamamlanmış intihar.

Aşağıdaki tablo, **psikiyatrik bozukluk olmayan kohortta,** tedavi grupları açısından kompozit NPS advers olay birincil sonlanım nokta oranlarını ve plasebo ile karşılaştırmalı olarak risk farklılıklarını (RD) (%95 GA) göstermektedir.

Tablo ek olarak, ciddi kompozit NPS AO sonlanım noktası alt kümesini gösterir:

	Psikiyatrik bozukluk olmayan Kohort N=3.984			
	Vareniklin	**Bupropion**	**NRT**	**Plasebo**
Tedavi Edilen Hasta Sayısı	990	989	1.006	999
Kompozit NPS AO Birincil Sonlanım Noktası, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (%95 GA)'ya karşı Plasebo	-1,28 (-2,4-0,15)	-0,08 (-1,37-1,21)	-0,21 (-1,54-1,12)	
Ciddi Kompozit NPS AO Sonlanım Noktası n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AO=advers olay; NRT=Nikotin replasman tedavisi bandı

Kompozit sonlanım noktasındaki olayların oranı bütün gruplarda düşüktür ve plasebo ile karşılaştırıldığında aktif tedavilerin her biri için benzer veya daha azdır. Psikiyatrik bozukluk olmayan kohortta vareniklin, bupropion ve NRT'nin kullanımı, kompozit birincil sonlanım noktasında, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış NPS advers olay riski ile ilişkilendirilmemiştir (%95 GA'ları sıfırdan daha düşük olmuştur veya sıfırı içermiştir).

Colombia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS)'ne dayanan intihar düşüncesi ve/veya eylemi bulunan hasta yüzdesi, aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde, tedavi sırasında ve tedavisiz takipte vareniklin ve plasebo grupları arasında benzerdir:

	Psikiyatrik bozukluk olmayan Kohort N=3.984			
	Vareniklin N=990 n (%)	**Bupropion N=989 n (%)**	**NRT N=1.006 n (%)**	**Plasebo N=999 n (%)**
Tedavi sırasında				
Değerlendirilen sayı	988	983	996	995
İntihar eylemi ve/veya düşüncesi	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
İntihar eylemi	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
İntihar düşüncesi	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Takip döneminde				
Değerlendirilen sayı	807	816	800	805
İntihar eylemi ve/veya düşüncesi	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
İntihar eylemi	0	1 (0.1)	0	0
İntihar düşüncesi	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=Nikotin replasman tedavisi bandı

Tedavi sırasında, psikiyatrik bozukluk olmayan kohortta plasebo ile tedavi edilen bir hastada tamamlanmış intihar gerçekleşmiştir.

Aşağıdaki tablo, **psikiyatrik kohortta,** tedavi grupları açısından kompozit NPS advers olay birincil sonlanım nokta oranlarını ve plasebo ile karşılaştırmalı olarak risk farklılıklarını (RD) (%95 GA) göstermektedir.

Tablo ek olarak, ciddi kompozit NPS AO sonlanım noktası alt kümesini göstermektedir.

	Psikiyatrik Kohort N=4.074			
	Vareniklin	**Bupropion**	**NRT**	**Plasebo**
Tedavi Edilen Hasta Sayısı	1.026	1.017	1.016	1.015
Kompozit NPS AO Birincil Sonlanım Noktası, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (%95 GA)'ya karşı Plasebo	1,59 (-0,42-3,59)	1,78 (-0,24-3,81)	0,37 (-1,53-2,26)	
NPS AO Birincil Sonlanım Noktası Bileşenleri n (%):				
Anksiyete[a]	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresyon[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Anormal Hissetme[a]	0	1 (0,1)	0	0
Düşmanlık[a]	0	0	0	0
Ajitasyon[b]	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Saldırganlık[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Delüzyonlar[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0

Halüsinasyonlar[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Homisidal düşünce[b]	0	0	0	0
Mani[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoya[b]	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psikoz[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
İntihar eylemi[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
İntihar düşüncesi[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Tamamlanmış intihar[b]	0	0	0	0
Ciddi Kompozit NPS AO Sonlanım Noktası n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AO=advers olay; [a]Derece = ciddi AO; [b]Derece = orta ve ciddi AO; NRT=Nikotin replasman tedavisi bandı

Psikiyatrik bozukluk olmayan kohort ile karşılaştırıldığında, psikiyatrik kohorttaki her tedavi grubundaki hastalarda (plasebo dahil olmak üzere) daha fazla olay rapor edilmiştir ve plasebo ile karşılaştırıldığında, her aktif tedavi için kompozit sonlanım noktasındaki olayların insidansı daha fazla olmuştur. Buna rağmen, psikiyatrik kohortta vareniklin, bupropion ve NRT kullanımı, kompozit birincil sonlanım noktasında, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış NPS advers olay riski ile ilişkilendirilmemiştir (%95 GA'lar sıfırı içermiştir).

Psikiyatrik kohortta, Colombia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS)'ne dayanan intihar düşüncesi ve/veya eylemi bulunan hasta yüzdesi, aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde, tedavi sırasında ve tedavisiz takipte vareniklin ve plasebo grupları arasında benzer bulunmuştur:

	Psikiyatrik Kohort N=4074			
	Vareniklin N=1.026 n (%)	**Bupropion N=1.017 n (%)**	**NRT N=1.016 n (%)**	**Plasebo N=1.015 n (%)**
Tedavi sırasında				
Değerlendirilen sayı	1.017	1.012	1.006	1.006
İntihar eylemi ve/veya düşüncesi	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2)	25 (2,5)
İntihar eylemi	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
İntihar düşüncesi	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2)	25 (2,5)
Takip döneminde				
Değerlendirilen sayı	833	836	824	791
İntihar eylemi ve/veya düşüncesi	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
İntihar eylemi	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
İntihar düşüncesi	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=Nikotin replasman tedavisi bandı

Psikiyatrik kohortta tamamlanmış intihar raporlanmamıştır.

Bu çalışmada vareniklin ile tedavi edilen hastalarda en yaygın olarak rapor edilen advers olaylar, pazarlama öncesi çalışmalarda gözlenenlere benzerdir.

Her iki kohortta, vareniklin ile tedavi edilen hastalar; bupropion, nikotin bandı ve plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında 9 haftadan 12 haftaya kadar ve 9 haftadan 24 haftaya kadar CO ile doğrulanmış abstinansta istatistiksel üstünlük göstermişlerdir (lütfen aşağıdaki tabloya bakınız).

Ana etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	Psikiyatrik bozukluk Olmayan Kohort	**Psikiyatrik Kohort**
SAO 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1005 (%38.)	301/1032 (%29.2)
Bupropion	261/1001 (%26.1)	199/1033 (%19.3)
NRT	267/1013 (%26.4)	209/1025 (%20.4)
Plasebo	138/1009 (%13.7)	117/1026 (%11.4)
Tedavi Karşılaştırmaları: Olasılıklar oranı (%95 GA), p değeri		
Varenikline karşı Plasebo	4 (3,20-5), P<0,0001	3,24 (2,56-4,11), P<0,0001
Bupropiona karşı Plasebo	2,26 (1,8-2,85), P<0,0001	1,87 (1,46-2,39), P<0,0001
NRT'ye karşı Plasebo	2,3 (1,83-2,9), P<0,0001	2 (1,56-2,55), P<0,0001
Varenikline karşı Bupropion	1,77 (1,46-2,14), P<0.0001	1,74 (1,41-2,14), P<0,0001
Varenikline karşı NRT	1,74 (1,43-2,1), P<0,0001	1,62 (1,32-1,99), P<0,0001
SAO 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1.005 (%25,5)	189/1.032 (%18,3)
Bupropion	188/1.001 (%18,8)	142/1.033 (%)13,7
NRT	187/1.013 (%18,5)	133/1.025 (%13)
Plasebo	106/1.009 (%10,5)	85/1.026 (%8,3)
Tedavi Karşılaştırmaları: Olasılıklar oranı (%95 GA), p değeri		
Varenikline karşı Plasebo	2,99 (2,33-3,83), P<0,0001	2,5 (1,9-3,29), P<0,0001
Bupropiona karşı Plasebo	2 (1,54-2.59), P<0,0001	1,77 (1,33-2,36), P<0,0001
NRT'ye karşı Plasebo	1,96 (1.51-2,54), P<0,0001	1,65 (1,24-2,2), P=0,0007
Varenikline karşı Bupropion	1,49 (1,2-1,85), P=0,0003	1,41 (1,11-1,79), P=0,0047
Varenikline karşı NRT	1,52 (1,23-1,89), P=0,0001	1,51 (1,19-1.93), P=0,0008

SAO = sürekli abstinans oranı; GA = güven aralığı; NRT=Nikotin replasman tedavisi bandı

Nöropsikiyatrik güvenlilik meta analizleri ve gözlemsel çalışmalar:
Klinik çalışma verilerinin analizi, plasebo ile karşılaştırıldığında vareniklin ile ciddi nöropsikiyatrik olayların riskinde artış olduğuna dair kanıt olduğunu göstermemiştir. İlave olarak, bağımsız gözlemsel çalışmalar nikotin replasman tedavisi (NRT) veya bupropion reçetelenen hastalara kıyasla vareniklin ile tedavi edilen hastalarda artmış ciddi nöropsikiyatrik olay riskini desteklememektedir.

Tedavinin bırakılması
Yan etkiler nedeniyle tedavinin bırakılması plasebo için %9,7 ile karşılaştırıldığında vareniklin grubunda %11,4 olmuştur. Bu grupta vareniklin ile tedavi edilen hastalarda görülen en yaygın yan etkiler için tedaviyi bırakma oranları şu şekilde olmuştur: bulantı (%2,7-plasebo grubunda %0,6), baş ağrısı (%0,6-plasebo grubunda %1), uykusuzluk (%1,3-plasebo grubunda %1,2) ve anormal rüyalar (%0,2-plasebo grubunda %0,2)

Klinik çalışmaların analizi:
Colombia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS) ile rapor edilen intihar düşüncesi veya davranışının değerlendirilmesi için 1.907 hasta (1.130 vareniklin, 777 plasebo) içeren 5 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Bu meta-analiz; şizofrenisi veya şizoafektif bozukluk hikayesi olan hastalarda yapılan bir çalışmayı (N=127) ve depresyon hikayesi olan hastalarda yapılan başka bir çalışmayı (N=525) içermektedir. Sonuçlar; aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında vareniklin ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi veya davranışının insidansında artış göstermemiştir. İntihar düşüncesi veya davranışı rapor eden 55 hastanın 48'i (24 vareniklin, 24 plasebo) şizofrenisi / şizoafektif bozukluğu veya depresyon hikayesi olan hastaların dahil edildiği iki çalışmadan gelmiştir. Diğer üç çalışmada az sayıda hasta (4 vareniklin, 3 plasebo) bu olayları rapor etmiştir.

Vareniklin ile plasebonun karşılaştırıldığı 5 klinik çalışmanın meta analizinde C-SSRS ile rapor edilen intihar düşüncesi ve/veya davranışı için hastaların sayısı ve risk oranı

	Vareniklin (N=1.130)	**Plasebo (N=777)**
İntihar düşüncesi ve/veya davranışı olan hastalar* [n(%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Maruziyet (hasta- yılı)	325	217
Risk oranı # (RO, %95 GA)	0,79 (0,46-1,36)	

*Bunlardan, her tedavi kolundan bir hasta intihar davranışı rapor etmiştir.
**Tedavi sonrası 30 güne kadar olay gözlenen hastalar; % değeri çalışma bazında hesaplanmamıştır.
Her 100 hasta yılı başına insidans oranlarının RO'su

Vareniklinin nöropsikiyatrik güvenliliğini değerlendirmek üzere 18 çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Bu çalışmalar yukarıda açıklandığı gibi C-SSRS kullanan 5 çalışmayı ve bazılarında psikiyatrik durumlar olan toplam 8.521 hastayı (5.072 vareniklin, 3.449 plasebo) içermiştir. Sonuçlar 1,01'lik (%95 GA: 0,89-1,15) bir risk oranı ile plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında vareniklin ile tedavi edilen hastalarda uyku bozuklukları dışında benzer kombine nöropsikiyatrik yan etki insidansı göstermiştir. Bu 18 çalışmada toplanan veriler; plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında vareniklin ile tedavi edilen hastalarda psikiyatrik olayların bireysel kategorilerinde benzer bir insidans oranı göstermiştir. Aşağıdaki tablo uyku bozuklukları ve düzensizlikleri dışında psikiyatrik güvenlilik ile ilişkili yan etkilerin en sık (≥%1) bildirilen kategorilerini göstermektedir.

18 klinik çalışmadan toplanan verilerde hastaların ≥ %1'inde gözlenen psikiyatrik yan etkiler

	Vareniklin (N=5.072)	**Plasebo (N=3.449)**
Anksiyete bozuklukları ve semptomları	253 (5)	206 (6)
Depresif duygu durum bozuklukları ve düzensizlikleri	179 (3,5)	108 (3,1)
Duygu durum bozuklukları ve düzensizlikleri NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

*NEC = Başka bir yerde sınıflandırılmamış
Sayımlar (yüzdeler) olayı bildiren hastaların sayısına denk gelmektedir

Gözlemsel çalışmalar
Düzeltilmiş analizde her biri 10.000 ila 30.000 vareniklin kullanıcısı içeren dört gözlemsel çalışmada; vareniklin ile tedavi edilen hastalara kıyasla NRT veya bupropion alan hastalarda nöropsikiyatrik sebeplerle hastaneye yatma ve ölümcül veya ölümcül olmayan kendine zarar vermeyi de içeren ciddi nöropsikiyatrik olayların riski karşılaştırılmıştır. Tüm çalışmalar retrospektif kohort çalışmalarıdır ve psikiyatrik hikayesi olan veya olmayan hastaları içermiştir. Karışıklığa neden olan faktör olma olasılığı olsa da, daha sağlıklı hastalarda vareniklin reçetesi tercih edilmesi de dahil olmak üzere, tüm çalışmalar karışıklığa neden olan faktörleri kontrol edecek istatistiksel yöntemler kullanmıştır.

Çalışmaların ikisinde vareniklin kullanıcıları ile nikotin bandı kullanıcıları arasında nöropsikiyatrik sebeplerle hastaneye yatma riskinde bir fark bulunmamıştır (ilk çalışmada zarar oranı [HR] 1,14; %95 Güven Aralığı [GA]: 0,56-2,34, ve ikinci çalışmada 0,76; %95 GA: 0,4-1,46). Bu iki çalışmada farkları belirlemek için güç sınırlıdır. Üçüncü çalışmada acile başvuru veya hastaneye yatış sırasında tanımlanan psikiyatrik yan etkilerin riskinde vareniklin kullanıcıları ile bupropion kullanıcıları arasında bir fark rapor edilmemiştir (HR 0,85; %95 GA:0,55-1,3). Pazarlama sonrası raporlara göre bupropion nöropsikiyatrik yan etkilerle ilişkili olabilir.

Dördüncü çalışmada NRT alan hastalarla karşılaştırıldığında vareniklin alan hastalarda ölümcül veya ölümcül olmayan kendine zarar vermede daha yüksek bir risk kanıtı görülmemiştir (HR 0,88; %95 GA: 0,52-1,49). Hastalar herhangi bir ilaç tedavisine başladıktan sonra üç ay boyunca saptanan intihar oluşumu seyrektir (31.260 vareniklin kullanıcısında iki vaka ve 81.545 NRT kullanıcısında altı vaka).

Gebelik kohort çalışması
Popülasyon-bazlı bir kohort çalışması uterus içinde CHAMPİX'e maruz kalmış bebekleri (N=335), hamilelik boyunca sigara içen annelerin bebekleri (N=78.412) ile ve sigara içmeyen annelerin bebekleri (N=806.438) ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada uterus içinde CHAMPİX'e maruz kalmış bebekler hamilelik boyunca sigara içen annelerin bebekleri ile karşılaştırıldığında daha düşük konjenital malformasyon (%3,6'ya karşı %4,3), ölü doğum (%0,3'e karşı %0,5), erken doğum (%7,5'e karşı %7,9), gebelik haftasına göre küçüklük (%12,5'e karşı %17,1) ve zarın erken yırtılması (%3,6'ya karşı %5,4) oranlarına sahip olmuştur.

Pediyatrik popülasyon
Vareniklinin etkililiği ve güvenliliği 12-19 yaş arası, çalışmaya dahil olmadan önceki 30 gün boyunca günde ortalama en az 5 sigara içen, Fagerstrom testinde (nikotin bağımlılık skalası) en az 4 olan 312 hastanın dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. Hastalar yaşlarına (12-16 yaş ve 17-19 yaş) ve kilolarına (≤55 kg ve >55 kg) göre sınıflandırılmışlardır. 2 haftalık titrasyonu takiben hastalar varenikline randomize edilmişlerdir. >55 kg olan hastalar günde 2 kere 1 mg (yüksek doz grubu) veya günde 2 kez 0.5 mg (düşük doz grubu) alırken ≤55 kg günde 2 kez 0.5 mg (yüksek doz grubu) veya günde 1 kez 0.5 mg (düşük doz grubu) almışlardır. Hastalar çalışma boyunca yaşlarına uygun danışmanlık ile birlikte toplam 12 haftalık tedavi almış ve ardından 40 haftalık tedavisiz zaman geçirmişlerdir.

Yukarıda bahsi geçen çalışmadan elde edilen aşağıdaki tablo tüm çalışma popülasyonu ve 12 17 yaş popülasyon için genel analizi ve idrar kotinin testi ile doğrulanan 9-12. haftalardan itibaren sürekli yoksunluk oranlarının (SAO) karşılaştırılmasını göstermektedir.

SAO 9-12 (%)	**Genel** **n/N (%)**	**12-17-yaş** **n/N (%)**
Yüksek doz vareniklin	22/109 (%20.2)	15/80 (%18.8)
Düşük doz vareniklin	28/103 (%27.2)	25/78 (%32.1)
Plasebo	18/100 (%18.0)	13/76 (%17.1)
Tedavi Karşılaştırması	**SAO 9-12 (%95 GA) [p-değeri] olasılık oranı**	
Yüksek doz vareniklin ile Plasebo	1.18 (0.59, 2.37) [0.6337]	1.13 (0.50, 2.56) [0.7753]
Düşük doz vareniklin ile Plasebo	1.73 (0.88, 3.39) [0.1114]	2.28 (1.06, 4.89) [0.0347]*

** Bu p değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Önceden belirlenmiş istatistiksel test prosedürleri, yüksek doz vareniklin ve genel çalışmadaki Plasebo tedavi karşılaştırması yapıldıktan sonra testin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir.*

GA=güven aralığı; N=randomize edilen hasta sayısı; n= En son çalışma ziyareti / son temastan sonra (Nikotin Kullanım Envanteri'nde) 9. ila 12. haftalar arasında (dahil) her ziyarette sigara içmediği ve diğer hiçbir nikotin içeren ürün kullanmadığı raporlanan hasta sayısı; ziyaretlerde, sigara bırakıldığı idrar kotinin testine dayanarak doğrulanmıştır.

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 alımı ya da gün içerisinde alınma saati vareniklinin oral biyoyararlanımını etkilemez.

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

Biyotransformasyon:
Vareniklin minimal ölçüde metabolize olur ve %92'si idrarda değişmeden, %10'undan azı da metabolitleri olarak atılır. İdrardaki minör metabolitler N-karbamoilglukuronit ve hidroksivareniklindir. Dolaşımda vareniklin ilaçla ilgili materyalin %91'ini kapsar. Minör metabolitler ise N-karbamoilglukuronit, N-glukozilvareniklindir.

In vitro çalışmalarda vareniklinin sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmediği gösterilmiştir (maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu - IC50>6.400 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 bir transporter olan 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 eş zamanlı ilaç kullanımı vareniklinin farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak anlamlı değişikliğe yol açmamaktadır.

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

Pediyatrik Hastalar:
Vareniklinin tek ve çok dozlu farmakokinetiği yaşları 12 ile 17 arasında (17 dahil) değişen pediyatrik hastalarda incelenmiş ve çalışılan 0,5-2 mg/gün 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 günde iki kez verildiğinde, varenikline kararlı durum günlük maruziyet, yetişkin popülasyona göre ortalama olarak daha yüksektir (yaklaşık %40). CHAMPİX pediyatrik hastalarda etkililiği gösterilmediğinden önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Karaciğer/ yetmezliği:
Anlamlı düzeyde hepatik metabolizmanın yokluğundan ötürü, karaciğer bozukluğunun vareniklinin farmakokinetik özelliklerini etkilemesi beklenmez (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:
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 kat 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 (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, doğurganlık ve embriyo-fetal gelişim çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. 2 yıl vareniklin uygulanan erkek sıçanlarda doza bağlı olarak hibernoma (kahverengi yağ dokusu tümörü) insidansında artış gözlenmiştir. Vareniklin uygulanan gebe sıçanların yavrularında fertilitede azalma, fetüs ağırlığında azalma, doğanlarda ise işitsel irkilme tepkisinde 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet
Selüloz, Mikrokristalin
Kalsiyum hidrojen fosfat, susuz
Kroskarmeloz sodyum
Koloidal Silika, Susuz
Magnezyum stearat
Film Kaplama
Hipromeloz
Titanyum dioksit (E171)
FD&C#2/indigo karmin aluminyum lake (E132)
Makrogol
Gliserol triasetat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo yüzlü şeffaf polikloro-trifloroetilen/PVC veya alüminyum folyo yüzlü şeffaf PVC filmden oluşan tek doz blister sistemi
CHAMPIX 1 mg'ın 28, 56 ve 112 tablet içeren formları mevcuttur.

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 PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

124 / 100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2008
Ruhsat yenileme tarihi: 01.07.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

20.05.2021