

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CHAMPIX 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

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.

Hastalara CHAMPIX 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 CHAMPIX 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 CHAMPIX almaya devam etmeli ve toplam tedavi süresi 24 haftayı tamamlamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

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

CHAMPIX'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:

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 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.

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**

Pazarlama sonrası deneyimde, CHAMPIX 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 güvenlik 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.

CHAMPIX 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.

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:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde CHAMPIX ile tedavi edilen hastalarda epileptik nöbet vakaları raporlanmıştır. Bu vakalardaki bazı hastalarda epilepsi öyküsü bulunmadığı, epilepsi hikayesi olan diğer hastalarda ise epileptik nöbetin kontrol altına alınmış veya uzaklaştırılmış durumda olduğu bilinmektedir. Birçok vakada nöbetler, tedavinin birinci ayında oluşmuştur. Nöbet hikayesi veya nöbet eşliğini düşüren diğer faktörleri olan hastalara CHAMPIX reçete edilmeden önce potansiyel yararlar potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında nöbet gelişme durumu oluşursa CHAMPIX alımının durdurulması ve hemen hekim ile görüşülmesi hastaya tavsiye edilmelidir.

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

CHAMPIX 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.

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.

Vareniklinin metabolizması klerensinin %10'undan daha az olduğundan, sitokrom P450 sistemini etkileyen etkin maddeler, vareniklinin 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 aktif maddelerin (örn. metformin - bkz. aşağıdaki bölüm) vareniklinden etkilenme olasılığı düşüktür.

Metformin: 30 sigara kullanıcısında vareniklin tartarat (1 mg günde 2 kez), bir insan organik katyon taşıyıcısı olan OCT2 substratı olan metformin (500 mg günde 2 kez) ile birlikte uygulandığında; vareniklin metforminin kararlı durum farmakokinetiğini

etkilememiştir. Metformin vareniklinin kararlı durum farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmamıştır

In vitro çalışmalar, aktif renal vareniklin sekresyonunun OCT2 tarafından gerçekleştirildiğini göstermiştir.

Simetidin: Bir OCT2 inhibitörü olan simetidin (300 mg günde 4 kez) ile vareniklinin (2 mg tek doz) 12 sigara kullanıcısına 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 18 sigara kullanıcısına uygulanan digoksinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Varfarin: Vareniklin (1 mg günde 2 kez) 25 mg'lık tek doz (R, S)-varfarinin farmakokinetiğini 24 içicide değiştirmemiştir.. 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: Pazarlama sonrasındaki dönemde CHAMPIX kullanmakta olan kişilerde alkolün intoksikasyon etkilerinin arttığına dair vakalar raporlanmıştır. Bazı vakalar, çoğu zaman amnezinin eşlik ettiği sıra dışı ve bazen agresif davranışlar olarak tanımlanmıştır. Bu olaylarla vareniklin kullanımı arasında nedensel bir ilişki saptanamamıştır. Hastalar CHAMPIX'in alkole karşı toleransı ile ilgili etkisini değiştirip değiştirmeyeceğini anlayana kadar alkol alımını sınırlandırması / azaltması açısından bilgilendirilmelidir.

Sigaranın bırakılmasında kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulama:

Bupropion: 46 sigara kullanıcısında vareniklin (1 mg, günde iki kez) bupropionun (150 mg, günde iki kez) kararlı durum farmakokinetiğini etkilememiştir.

Nikotin Yerine Koyma Tedavisi (NYKT): Sigara içen kişilere 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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar CHAMPIX 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.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. Önlem olarak, hamilelik sırasında vareniklin kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Vareniklinin fertilite üzerine etkisine yönelik klinik veri bulunmamaktadır.

Sıanda standart erkek ve dişi üreme çalışmalarına 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 alıştırma 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. Yan etkiler pazarlama öncesi Faz 2-3 çalışmalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayanmaktadır ve pazarlama öncesi ve sonrası vareniklin ile tedavi edilen yaklaşık 5000 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($\geq 1/10$); 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. 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

Yaygın olmayan : Anemi, lenfadenopati
Seyrek : Platelet sayısında azalma, lökositoz, splenomegali

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan : Tiroid bezi bozuklukları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Kilo artışı, iştahta azalma, iştah artışı
Yaygın olmayan : Hipreglisemi, hipoglisemi, diyabet
Seyrek : Polidipsi, hiperlipidemi, hipokalemi

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, disosiyasyon, ruh halinde ani değişiklikler
Seyrek : Psikoz, uyurgezerlik, anormal davranışlar, disfori, muhakeme yeteneğinin yavaşlaması, dezoriyantasyon, öforik ruh hali

*Sıklıklar pazarlama sonrası, gözlemsel kohort çalışması ile belirlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

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

Yaygın olmayan : Epileptik nöbet, tremor, letarji, hipoestezi, amnezi, konvülziyon, migren, parozmi, senkop

Seyrek : Serebrovasküler olay, hipertoni, dizartri, koordinasyon bozukluğu, tat alma duyusunda yetersizlik, sirkadiyen ritim uyku bozukluğu, denge bozukluğu, mental bozukluk, multipl skleroz, VII. sinir paralizi, nistagmus, psikomotor hiperaktivite, psikomotor becerilerde bozukluk, huzursuz bacak sendromu, algısal bozukluk, geçici iskemik atak, görüş alanı kusuru

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Konjonktivit, gözde iritasyon, gözde ağrı, bulanık görme, görüş bozukluğu

Seyrek : Skotom, skleral renk değişikliği, göz bebeklerinin genişlemesi, fotofobi, miyopi, lakrimasyon artışı, geçici körlük, subkapsüler katarakt, göz kuruluğu, gece körlüğü, oküler vasküler bozukluk, göz önünde uçuşan cisimler

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Tinnitus, vertigo

Seyrek : Sağırlık, Meniere hastalığı

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjina pektoris, miyokard infarktüsü, taşikardi, palpasyonlar, kalp atım hızında artış

Seyrek : Atrial fibrilasyon, elektrokardiyogramda ST segment depresyonu, elektrokardiyogramda T dalga amplitüdünde azalma, akut koroner sendrom, aritmi, atriyal fibrilasyon, bradikardi, kardiyak flutter, kor pulmonale, koroner arter hastalığı, ventriküler ekstrasistol

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan : Kan basıncı artışı, al basması

Seyrek : Tromboz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Dispne, öksürük, solunum bozuklukları

Yaygın olmayan : Üst solunum yolu inflamasyonu, solunum yolunda konjesyon, ses kısıklığı, alerjik rinit, boğazda tahriş, sinüs konjesyonu, üst solunum yolu öksürük sendromu, burun akıntısı, astım, epistaksis

Seyrek : Laringeal ağrı, horlama, plörezi, pulmoner emboli

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, disfaji, gastrointestinal hemoraji, ağızda ülser

Seyrek : Hematemez, anormal feçes, beyaz dil, enterokolit, özofajit, gastrik ülser intestinal tıkanma, akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek : Safra kesesi hastalıkları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan : Eritem, akne, hiperhidrozis, gece terlemesi, cilt kuruluğu, egzema, ürtiker

Seyrek : Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme de dahil olmak üzere ciddi deri reaksiyonları, anjiyoödem, fotosensitivite reaksiyonu, psoriasis

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji, miyalji, sırt ağrısı

Yaygın olmayan : Artrit, kas spazmları, muskuloskeletal göğüs ağrısı

Seyrek : Eklemde kısıtlılık, kostokondrit, miyozit, osteoporoz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan : Pollaküri, noktüri, idrarda anormallik

Seyrek : Glukozüri, poliüri, nefrolitiaz, akut renal yetmezlik, üretral sendrom, üriner retansiyon

Üreme sistemi hastalıkları

Yaygın : Menstrual bozukluk

Yaygın olmayan : Menoraji, erektil disfonksiyon,

Seyrek : Vajinal akıntı, cinsel fonksiyon bozukluğu

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Göğüs ağrısı, yorgunluk

Yaygın olmayan : Göğüste rahatsızlık, ödem, influenza benzeri hastalık, pireksi, asteni, halsizlik, üşüme hissi

Seyrek : Kist

Laboratuvar bulguları

Yaygın : Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Yaygın olmayan : Elektrokardiyogramda anormallik

Seyrek : Semen analizinde anormallik, C-reaktif protein artışı, kan kalsiyum düzeyinde azalma, kas enzimlerinde artış, idrar analizinde anormallik

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.

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: Diğer Sinir Sistemi İlaçları, Bağımlılığa Karşı Kullanılan İlaçlar
Nikotin Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar
ATC kodu: N07BA03

Etki mekanizması

Vareniklin, $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 nikotinik reseptörlerle ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84nM$, $\alpha 7$ $K_i=620nM$, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3400nM$) ya da nikotinik olmayan reseptörler ve taşıyıcılarla ($K_i>1\mu M$, 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, $\alpha 4\beta 2$ nikotinik 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 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, 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 sonlanım noktası, 9-12. haftalar arasında karbon monoksit (CO) ile doğrulanmış 4 haftalık sürekli bırakma oranıdır (4H-SBO). CHAMPIX 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 (AO). AO 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 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 Oranı CHAMPIX'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 CHAMPIX'e karşı bupropion | 1.96 p<0.0001 | 1.45 p=0.0640 | 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 CHAMPIX'e randomize edilen hastalarda sigara içme isteği ve çalışmayı bırakma anlamlı derecede azalmıştır. CHAMPIX 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 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.

Bu çalışma plasebo ile karşılaştırıldığında sigarayı bırakmanın devamı için günde iki kez 1 mg CHAMPIX ile 12 haftalık ek bir tedavinin yararını göstermiştir: AO için plaseboya göre üstünlük 52. haftaya kadar korunmuştur. Başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Plaseboya karşı CHAMPIX ile tedavi edilen hastalarda sürekli abstinans oranı (AO)

| | 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) |

. *Sürekli abstinans oranı

CHAMPIX'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: %27.0 ve %42.0) ve 9-24 haftada sürekli abstinans %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.

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 |

CHAMPIX ile tekrar tedavi edilen hastalarda çalışma

CHAMPIX, önceden CHAMPIX 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 CHAMPIX 1mg (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 CHAMPIX almış (en az iki haftalık toplam tedavi süresi boyunca), çalışmanın başlangıcından en az 3 ay önce CHAMPIX almış ve en az dört haftadır sigara içmekte olan hastalardır.

CHAMPIX 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 CHAMPIX ile tedavi edilen hastalarda sürekli abstinans oranı (AO)

| | CHAMPIX n=249 | Plasebo n=245 | Olasılık oranı (%95 güven aralığı), p değeri |
|------------|---------------|---------------|--|
| AO 9-12 hf | %45.0 | %11.8 | 7.08 (4.34, 11.55) p<0.0001 |
| AO 9-52 hf | %20.1 | %3.3 | 9.00 (3.97, 20.41) p<0.0001 |

Sigara bırakmaya kademeli yaklaşım

CHAMPIX; dört hafta içinde sigarayı bırakamayan veya bırakmak istemeyen; fakat bırakmadan önce 12 haftalık bir dönem boyunca kademeli olarak sigarayı azaltmak isteyen 1510 hastada 52 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 24 hafta boyunca günde iki kez CHAMPIX 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 yüzde % 50 daha azaltmaları söylenmiştir. Başlangıçtaki 12 haftalık azaltma fazından sonra hastalar tedaviye bir 12 hafta daha devam etmiştir. CHAMPIX ile tedavi edilen hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek bir sürekli abstinans oranı göstermiştir; başlıca sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Plaseboya karşı CHAMPIX ile tedavi edilen hastalarda sürekli abstinans oranı (AO)

| | CHAMPIX n=760 | Plasebo n=750 | Olasılık oranı (%95 güven aralığı), p değeri |
|-------------|---------------|---------------|--|
| AO 15-24 hf | %32.1 | %6.9 | 8.74 (6.09, 12.53) p<0.0001 |
| AO 21-52 hf | %27.0 | %9.9 | 4.02 (2.94, 5.50) p<0.0001 |

Bu çalışmada CHAMPIX'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) 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), periferik 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 52 haftaya 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 periferik 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.

Psikiyatrik bozukluk hikayesi olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler güvenilirlik değerlendirme çalışması

Psikiyatrik bozukluk hikayesi olan ve olmayan hastalarda yapılan çalışmada (ana çalışma; bkz Bölüm 5.1 – Nöropsikiyatrik güvenilirlik) ve bu çalışmanın tedavisiz uzatma çalışması olan ana çalışmayı (N=8058) tamamlayan 6293 hastanın 4595'inin dahil edildiği ve 52. haftaya kadar izlendiği kardiyovasküler güvenilirlik değerlendirme çalışmasında CHAMPIX'in kardiyovasküler (KV) güvenliliği değerlendirilmiştir. Ana

çalışmada tedavi edilen tüm hastaların 1749'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 majör advers kardiyovasküler olay (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.

| | CHAMPIX N=2016 | Bupropion N=2006 | NRT N=2022 | Plasebo N=2014 |
|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <i>Tedavi süresince</i> | | | | |
| MACE*, n (%) | 1 (0.05) | 2 (0.10) | 1 (0.05) | 4 (0.20) |
| <i>Tehlike Oranı (95% GA) vs plasebo</i> | 0.29 (0.05, 1.68) | 0.50 (0.10, 2.50) | 0.29 (0.05, 1.70) | |
| <i>Tedavi süresince + 30 gün</i> | | | | |
| MACE*, n (%) | 1 (0.05) | 2 (0.10) | 2 (0.10) | 4 (0.20) |
| <i>Tehlike Oranı (95% GA) vs plasebo</i> | 0.29 (0.05, 1.70) | 0.51 (0.10, 2.51) | 0.50 (0.10, 2.48) | |
| <i>Çalışmanın sonuna kadar</i> | | | | |
| MACE*, n (%) | 3 (0.15) | 9 (0.45) | 6 (0.30) | 8 (0.40) |
| <i>Tehlike Oranı (95% GA) vs plasebo</i> | 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 CHAMPIX, NRT ve bupropion, KV yan etki riski artışı ile ilişkilendirilmemiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda çalışmalar

Vareniklin, normal değere göre post-bronkodilatör FEV1/FVC < %70 ve FEV1 ≥ %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 | %18.5 | %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 plaseboda 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.

Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalarda nöropsikiyatrik güvenilirlik çalışması:

Vareniklin, psikiyatrik hastalık geçmişi olan (psikiyatrik kohort, N=4074) ve psikiyatrik geçmişi olmayan hastaların (psikiyatrik bozukluk olmayan kohort, N=3984) 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 güvenilirlik sonlanım noktası, aşağıdaki kompozit nöropsikiyatrik (NPS) advers olaylardır:

Şiddetli anksiyete, depresyon, anormal hissetme veya düşmanlık ve/veya orta veya şiddetli ajitasyon, agresyon, delüzyon, 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 (RDs) (%95 GA) göstermektedir.

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

| | Psikiyatrik bozukluk olmayan Kohort | | | |
|---|--|------------------------|-----------------------|----------------|
| | N=3984 | | | |
| | Vareniklin | Bupropion | NRT | Plasebo |
| Tedavi Edilen Hasta Sayısı | 990 | 989 | 1006 | 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 (-2.40, -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=3984 | | | |
|----------------------------------|---|--|---|--|
| | Vareniklin N=990 n (%) | Bupropion N=989 n (%) | NRT N=1006 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 (RDs) (%95 GA) göstermektedir.

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

| | Psikiyatrik Kohort | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| | N=4074 | | | |
| | Vareniklin | Bupropion | NRT | Plasebo |
| Tedavi Edilen Hasta Sayısı | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| 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; ^aDerece = ciddi AO; ^bDerece = 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=1026 n (%) | Bupropion N=1017 n (%) | NRT N=1016 n (%) | Plasebo N=1015 n (%) |
| Tedavi sırasında | | | | |
| Değerlendirilen sayı | 1017 | 1012 | 1006 | 1006 |
| İntihar eylemi ve/veya düşüncesi | 27 (2.7) | 15 (1.5) | 20 (2.0) | 25 (2.5) |
| İntihar eylemi | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.2) |
| İntihar düşüncesi | 27 (2.7) | 15 (1.5) | 20 (2.0) | 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 |
|---|--|------------------------------|
| CA 9-12 n/N (%) | | |
| Vareniklin | 382/1005 (38.0%) | 301/1032 (29.2%) |
| Bupropion | 261/1001 (26.1%) | 199/1033 (19.3%) |
| NRT | 267/1013 (26.4%) | 209/1025 (20.4%) |
| Plasebo | 138/1009 (13.7%) | 117/1026 (11.4%) |
| Tedavi Karşılaştırmaları: Olasılıklar oranı (%95 GA), p değeri | | |
| Varenikline karşı Plasebo | 4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001 | 3.24 (2.56, 4.11) , P<0.0001 |
| Bupropiona karşı Plasebo | 2.26 (1.80, 2.85) , P<0.0001 | 1.87 (1.46, 2.39) , P<0.0001 |
| NRT'ye karşı Plasebo | 2.30 (1.83, 2.90) , P<0.0001 | 2.00 (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, 2.10) , P<0.0001 | 1.62 (1.32, 1.99) , P<0.0001 |
| CA 9-24 n/N (%) | | |
| Vareniklin | 256/1005 (25.5%) | 189/1032 (18.3%) |
| Bupropion | 188/1001 (18.8%) | 142/1033 (13.7%) |
| NRT | 187/1013 (18.5%) | 133/1025 (13.0%) |
| Plasebo | 106/1009 (10.5%) | 85/1026 (8.3%) |
| Tedavi Karşılaştırmaları: Olasılıklar oranı (%95 GA), p değeri | | |
| Varenikline karşı Plasebo | 2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001 | 2.50 (1.90, 3.29) , P<0.0001 |
| Bupropiona karşı Plasebo | 2.00 (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, 2.20), P=0.0007 |
| Varenikline karşı Bupropion | 1.49 (1.20, 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 |

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

Nöropsikiyatrik güvenilirlik 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 vs plasebo için %0.6), baş ağrısı (%0.6 vs. plasebo için %1.0), uykusuzluk (%1.3 vs. plasebo için %1.2) ve anormal rüyalar (%0.2 vs. plasebo için %0.2)

Klinik çalışmaların analizi:

Colombia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS) ile rapor edilen intihar düşüncesi veya davranışının değerlendirilmesi için 1907 hasta (1130 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=1130) | Plasebo (N=777) |
|--|------------------------|--------------------|
| İntihar düşüncesi ve/veya davranışı olan hastalar* [n(%)]** | 28 (2.5) | 27 (3.5) |
| Maruziyet (hasta- yılı) | 325 | 217 |
| Risk oranı # (RR, %95 GA) | 0.79 (0.46, 1.36) | |

*Bunlardan, her tedavi kolundan bir hasta intihar düşüncesi rapor etmiştir.

**Tedavi sonrası 30 güne kadar olay gözlenen hastalar; % değeri çalışma bazında hesaplanmamıştır.

Her 100 hastayılı başına insidans oranlarının RR'si

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 8521 hastayı (5072 vareniklin, 3449 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 (\geq %1) bildirilen kategorilerini göstermektedir.

18 Klinik çalışmadan toplanan verilerde hastaların \geq %1'inde gözlenen psikiyatrik yan etkiler

| | Vareniklin (N=5072) | Plasebo (N=3449) |
|--|------------------------|---------------------|
| Anksiyete bozuklukları ve semptomları | 253 (5.0) | 206 (6.0) |
| 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. Şaşırtıcı faktör olma olasılığı olsa da, daha sağlıklı hastalarda vareniklin reçetesi tercih edilmesi de dahil olmak üzere, tüm çalışmalar şaşırtıcı 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: 0.40-1.46). Bu iki çalışmada farkları belirlemek için güç sınırlıydı. 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:0.55-1.30). 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 seyrek (31,260 vareniklin kullanıcısında iki vaka ve 81,545 NRT kullanıcısında altı vaka).

Gebelik Kohort Çalışması

Popülasyon-bazlı bir kohort çalışması uterus içinde CHAMPIX'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 CHAMPIX'e maruz kalmış bebekler hamilelik boyunca sigara içen annelerin bebekleri ile karşılaştırıldığında daha düşük konjenital malformasyon (%3.6 vs %4.3), ölü doğum (%0.3 vs %0.5), erken doğum (%7.5 vs %7.9), gebelik haftasına göre küçüklük (%12.5 vs %17.1) ve zayıf erken yırtılması (%3.6 vs %5.4) oranlarına sahip olmuştur.

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 (% varyasyon katsayısı - %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:

Vareniklin minimal ölçüde metabolize olur ve %92'si idrarda değişmeden, %10'undan azı da metabolitleri olarak atılır. İdrardaki minor metabolitler N-karbamoilglukuronit ve hidroksivareniklidir. Dolaşımda vareniklin ilaçla ilgili materyalin %91'ini kapsar. Minor metabolitler ise N-karbamoilglukuronit, N-glukozilvareniklidir.

In vitro çalışmalarda vareniklinin sitokrom P450 enzimini inhibe etmediği gösterilmiştir (maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu - IC 50>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 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 güvenilirlik 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 \leq 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).

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Anlamli düzeyde hepatik metabolizmanın yokluğundan ötürü, karaciğer bozukluğunun vareniklinin farmakokinetik özelliklerini etkilemesi 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 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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.

Karsinojenез, mutajenez, fertilitе 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 (C_{maks}), günde iki kez 1 mg'lık doz ile insanlarda elde edilen C_{maks} 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 sıklığı artmıştır (orta doz düzeyi: 1 tümör, 5 mg/kg/gün, günde iki kez 1 mg'lık insan C_{maks} 'ının 23 katı; yüksek doz düzeyi: 2 tümör, 15 mg/kg/gün, günde iki kez 1 mg'lık insan C_{maks} '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.

Teratojenez

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 değeri nin 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 değeri nin 50 katı) fertilitenin azaldığı gözlenmiştir; fertilitenin düşmesiyle ilgili bu bulgu 10mg/kg/gün (günde iki kez 1 mg'lık doza ait EAA değeri nin 23 katı) oral dozu uygulandığında izlenmemiştir. Buna ek olarak, 15 mg/kg/gün (günde iki kez 1 mg'lık insan dozuna ait EAA değeri nin 36 katı) vareniklin uygulanan gebe sıçanların yavrularında fertilitede düşüş ve işitmeye bağlı irkilme 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

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 alüminyum lake (E132)
Makrogol
Gliserol triasetat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo yüzü şeffaf polikloro-trifloroetilen/PVC veya alüminyum folyo yüzü şeffaf PVC filminden 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.
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: 01.07.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

18.02.2018