

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Варениклин, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Варениклин, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: варениклин.

Варениклин, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,5 мг варениклина (в виде варениклина тартрата).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Варениклин, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1,0 мг варениклина (в виде варениклина тартрата).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Варениклин, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Варениклин, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-голубого до голубого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Варениклин предназначен для применения у взрослых в возрасте старше 18 лет в качестве средства для отказа от курения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка.

Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме:

Дни 1 – 3	0,5 мг один раз в сутки
Дни 4 – 7	0,5 мг два раза в сутки
День 8 – конец лечения	1 мг два раза в сутки

Вначале пациент должен выбрать дату прекращения курения. Лечение препаратом Варениклин обычно следует начинать за 1 – 2 недели до выбранной даты. Общая продолжительность лечения препаратом Варениклин должна составить 12 недель.

Пациентам, успешно отказавшимся от курения к концу 12-ой недели лечения, может быть рекомендован дополнительный 12-недельный курс терапии варениклином в дозе 1 мг два раза в сутки для поддержания отказа от курения.

Для пациентов, которые не могут или не хотят резко отказываться от курения, может быть рассмотрен постепенный подход с терапией варениклином. В этом случае следует уменьшить интенсивность курения в течение первых 12 недель терапии с полным прекращением курения к концу этого периода. После этого пациентам следует принимать варениклин еще 12 недель, чтобы общий период лечения составил 24 недели.

Пациенты с соответствующей мотивацией, но которым не удалось отказаться от курения в ходе предыдущего курса лечения варениклином, или у которых после успешного завершения лечения наступает рецидив, могут пройти повторный курс лечения варениклином при условии, что были установлены причины неудачи первой попытки и предприняты меры для их устранения.

Пациентам, которые плохо переносят прием препарата Варениклин из-за нежелательных реакций, возможно снизить дозу до 0,5 мг два раза в сутки временно или постоянно.

Риск рецидива курения повышен у лиц, недавно завершивших терапию с целью отказа от курения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Варениклин у пожилых пациентов не требуется. У пожилых людей выше вероятность снижения функции почек, поэтому ее целесообразно оценить перед началом лечения.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменение дозы препарата Варениклин у пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) > 50 мл/мин и ≤ 80 мл/мин) и умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК > 30 мл/мин и ≤ 50 мл/мин) не требуется.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью, которые не переносят нежелательные реакции на препарат Варениклин, суточная доза может быть снижена до 1 мг один раз в сутки.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Варениклин составляет 1 мг один раз в сутки. Лечение начинают с дозы 0,5 мг один раз в сутки, которую через 3 дня увеличивают до 1 мг один раз в сутки.

Так как клинические данные по применению препарата Варениклин у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ограничены, препарат не рекомендуется назначать таким пациентам (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата Варениклин у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети

Препарат Варениклин противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность в этой возрастной группе на данный момент не установлены (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат принимают внутрь, проглатывая таблетки целиком и запивая водой вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к варениклину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Беременность и период лактации

– Терминальная стадия почечной недостаточности

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Последствия отказа от курения

Физиологические изменения в результате отказа от курения как с помощью препарата Варениклин, так и без него, могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику определенных лекарственных средств, поэтому может потребоваться коррекция доз (примерами таких препаратов являются, помимо прочего, теофиллин, варфарин и инсулин). Поскольку курение индуцирует CYP1A2, отвыкание от курения может привести к увеличению концентраций субстратов CYP1A2 в плазме крови.

Нейропсихиатрические симптомы

По итогам постмаркетинговых наблюдений за пациентами, принимавшими варениклин, сообщалось об изменениях поведения, нарушениях памяти, состояниях страха, психозах, перепадах настроения, проявлениях агрессивности, депрессиях, суицидальном поведении, а также о появлении мыслей о суициде и попыток суицида. При сравнительном анализе риска тяжелых нейропсихиатрических явлений у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе и без них, которые получали терапию варениклином, бупропионом, никотинзаместительной терапией в форме пластырей или плацебо для отказа от курения, было показано, что терапия варениклином не была связана с повышенным риском нежелательных нейропсихиатрических явлений.

Депрессивное психическое состояние, редко связанное с мыслями о суициде и с попытками суицида, может являться симптомом отказа от потребления никотина.

Врачи должны осознавать, что у пациентов, которые пытались отказаться от курения с помощью лечения или без него, могут возникать нейропсихиатрические симптомы. Если при лечении варениклином возникают тяжелые нейропсихиатрические симптомы, пациенты должны незамедлительно прекратить прием варениклина и обратиться к врачу, который должен повторно взвесить возможности для лечения.

Психиатрические заболевания в анамнезе

Отказ от курения с помощью медикаментозной терапии или без нее был связан с ухудшением течения основных психиатрических заболеваний (например, депрессий).

При наблюдении за пациентами с психиатрическими заболеваниями в анамнезе, получавшими терапию для отказа от курения, нежелательные психиатрические явления регистрировали чаще, чем у пациентов без такого заболевания в анамнезе, независимо от выбранного метода терапии для отказа от курения. При терапии варениклином для отказа от курения у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе не было отмечено

повышения риска развития серьезных нейропсихиатрических нежелательных явлений.

Также не поступало сообщений о совершенных суицидах.

Пациентам с психиатрическим заболеванием в анамнезе рекомендуется соблюдать осторожность, и такие пациенты должны получить соответствующую консультацию.

Судорожные припадки

Из клинических исследований, а также из опыта после вывода препарата на рынок пациенты с судорожными припадками в анамнезе и без них, получавшие лечение варениклином, сообщали об эпизодах развития судорожных припадков. Пациентам с судорожными припадками в анамнезе или с другими жалобами, сопряженными с судорогами, следует соблюдать осторожность при приеме препарата Варениклин.

Отмена терапии

Отмена терапии варениклином до 3 % пациентов была связана с повышением раздражительности, потребностью в курении, депрессией и/или сонливостью. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Курение представляет собой независимый и значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Варениклин повышал вероятность воздержания от курения в течение одного года по сравнению с применением плацебо у пациентов, страдающих острыми (включая нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда) и хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Пациенты, принимающие варениклин, должны сообщить лечащему врачу о появлении новых симптомов сердечно-сосудистого заболевания или усугублении уже имеющихся. Пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью в случае возникновения симптомов, характерных для инфаркта миокарда или инсульта.

Реакции гиперчувствительности

Из опыта постмаркетинговых наблюдений получены сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая сосудистые отеки у пациентов, получавших лечение варениклином. При этом клиническими симптомами, помимо прочего, были отеки лица, полости рта (языка, губ, десен), шеи (глотки и трахеи) и конечностей. В редких случаях сообщалось об опасных для жизни сосудистых отеках, которые ввиду имевшейся угрозы для органов дыхания требовали экстренной медицинской помощи. Пациенты с подобными симптомами должны прекратить лечение варениклином и немедленно обратиться за медицинской помощью.

Кожные реакции

Из опыта постмаркетинговых наблюдений получены сообщения о редких, но тяжелых кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и полиморфную эритему у пациентов, получавших лечение варениклином. Поскольку эти кожные реакции могут представлять угрозу для жизни, пациенты при первых проявлениях кожных высыпаний или кожной реакции должны прекратить лечение варениклином и незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Препарат Варениклин содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, 8 мг на суточную дозу препарата, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Основываясь на фармакологических свойствах и клинических данных, варениклин не обладает клинически значимыми лекарственными взаимодействиями. Коррекции дозы варениклина или перечисленных ниже препаратов при одновременном применении не требуется.

В исследованиях *in vitro* было показано, что активная секреция варениклина через почки опосредована транспортером органических катионов человека (ОСТ2). При одновременном применении с ингибиторами ОСТ2 не требуется коррекция дозы варениклина, так как не ожидается значительного увеличения системной экспозиции варениклина тартрата.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что варениклин не изменяет фармакокинетику препаратов, которые метаболизируются под действием изоферментов цитохрома P₄₅₀. Поскольку клиренс варениклина менее чем на 10 % осуществляется за счет метаболизма, маловероятно, что вещества, влияющие на активность изоферментов цитохрома P₄₅₀, могут повлиять на фармакокинетику варениклина, в связи с чем коррекция его дозы не требуется.

Варениклин в терапевтических концентрациях не подавляет почечный транспорт белков у человека. Следовательно, варениклин не должен влиять на фармакокинетику лекарственных средств, клиренс которых осуществляет за счет почечной секреции (в частности, метформина - см. ниже).

Метформин

Варениклин не влияет на фармакокинетику метформина. Метформин не вызывает

изменения фармакокинетики варениклина.

Циметидин

Циметидин вызывает увеличение AUC варениклина на 29 % за счет снижения его почечного клиренса. У пациентов с нормальной функцией почек или у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует избегать одновременного применения циметидина и варениклина.

Дигоксин

Варениклин не влияет на фармакокинетику дигоксина в равновесном состоянии.

Варфарин

Варениклин не изменяет фармакокинетику варфарина и не влияет на протромбиновое время (МНО). Прекращение курения само по себе может привести к изменению фармакокинетики варфарина.

Алкоголь

Данные об одновременном применении варениклина и алкоголя ограничены. В ходе пострегистрационного применения варениклина сообщалось о случаях усиления токсического действия алкоголя. Причинно-следственная связь между этими случаями и применением варениклина не была установлена.

Применение в сочетании с другими средствами против курения

Бупропион

Варениклин не влияет на фармакокинетику бупропиона в равновесном состоянии.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

При одновременном применении у курильщиков варениклина и пластырей, содержащих никотин, в течение 12 дней было выявлено статистически значимое снижение среднего систолического АД (на 2,6 мм рт. ст.) в последний день исследования. При этом частота развития тошноты, головной боли, рвоты, головокружения, диспепсии и усталости на фоне комбинированной терапии была выше, чем на фоне одной НЗТ.

Безопасность и эффективность варениклина в сочетании с другими средствами против табакокурения не изучались.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Было получено умеренное количество данных по беременным женщинам (результаты оценки исходов 300 – 1000 беременностей), которые свидетельствовали об отсутствии токсического воздействия варениклина на плод/новорожденного, приводящего к порокам

физического развития.

В ходе исследований на животных было выявлено токсическое воздействие на репродуктивную сферу. В качестве меры предосторожности применение во время беременности противопоказано.

Лактация

Сведений о выделении варениклина с грудным молоком у женщин нет. В исследованиях на животных было показано, что варениклин выделяется в грудное молоко. В качестве меры предосторожности применение при грудном вскармливании противопоказано.

Фертильность

Клинические данные о влиянии варениклина на фертильность отсутствуют.

Доклинические исследования показали отсутствие негативного влияния варениклина на фертильность в стандартных исследованиях на крысах. Женщинам детородного возраста следует воздержаться от планирования беременности во время лечения варениклином.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Варениклин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами, машинами и механизмами. Препарат Варениклин может вызывать ощущения головокружения, сонливости и кратковременной потери сознания, и поэтому может влиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. Следует обратить внимание пациентов на то, что им следует воздержаться от управления транспортным средством, сложными машинами и механизмами и осуществления других потенциально опасных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Прекращение курения, как на фоне терапии, так и без нее, сопровождается различными симптомами, в частности, отмечались снижение настроения и дисфория, бессонница, раздражительность, чувство неудовольствия и гнева, тревога, нарушение концентрации внимания, двигательное беспокойство, уменьшение частоты сердечных сокращений, усиление аппетита или прибавка массы тела. Отказ от курения на фоне медикаментозной терапии или без нее сопровождался также обострением сопутствующих психических расстройств. При разработке дизайна клинических исследований варениклина и в ходе анализа их результатов не проводилось разграничение нежелательных явлений, возможно связанных с применением исследуемого препарата, и собственно связанных с синдромом

отмены никотина. Нежелательные реакции основаны изначально на оценке регистрационных исследований и дополнены данными 18 плацебо контролируемых регистрационных и постмаркетинговых исследований, включивших около 5000 пациентов, принимавших варениклин.

По результатам клинических исследований нежелательные реакции обычно появлялись в первую неделю после начала лечения, были, как правило, слабо или умеренно выраженными и их частота не зависела от возраста, расы или пола пациента.

У пациентов, получавших варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после периода титрации, самой частой из зарегистрированных нежелательных реакций была тошнота (28,6 %). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении варениклина

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>			
назофарингит	бронхит	грибковые инфекции	
	синусит	вирусные инфекции	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
			пониженное число тромбоцитов
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
	увеличение массы тела	гипергликемия	сахарный диабет
	пониженный аппетит		полидипсия
	повышенный аппетит		
<i>Психические нарушения</i>			
необычные сновидения		суицидальное поведение	психозы
бессонница		агрессивность	сомнамбулизм
		паническая реакция	отклонения в поведении
		нарушения мышления	дисфория
		беспокойство	брадифрения
		перепады настроения	
		депрессии*	
		состояния страха*	
		галлюцинации*	
		повышенное либидо	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
		пониженное либидо	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
головные боли	сонливость	судорожные припадки	инсульт
	чувство головокружения	тремор	гипертония
	дисгевзия	летаргия	дизартрия
			нарушения координации
		гипестезия	гипогевзия
			нарушения ритма сна и бодрствования
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
		конъюнктивит	скотома
		глазные боли	изменение цвета склеры
			мигриаз
			фотофобия
			миопия
			усиленное слезоотделение
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
		ушной шум	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
		инфаркт миокарда	фибрилляция предсердий
		стенокардия	депрессия интервала ST на ЭКГ
		тахикардия	пониженная амплитуда зубцов T на ЭКГ
		сердцебиение	
		повышенная частота сердечных сокращений	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
		повышенное артериальное давление	
		прилив крови	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	одышка	воспаление верхних дыхательных путей	боли в гортани
	кашель	гиперемия дыхательных путей	храп
		дисфония	
		аллергический ринит	
		раздражения глотки	
		отек слизистых оболочек гайморовых пазух	
		кашлевой синдром верхних	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
		дыхательных путей	
		ринорея	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
тошнота	желудочно-пищеводный рефлюкс	гематохезия	рвота с кровью
	рвота	гастрит	изменения стула
	запор	нарушения привычного ритма опорожнения кишечника	обложенный язык
	диарея	отрыжка	
	газы	афтозный стоматит	
	боли в области живота	боли в деснах	
	зубные боли		
	диспепсия		
	вздутие живота		
	сухость во рту		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
	сыпь	эритема	тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и многоформную эритему
	кожный зуд	акне	ангионевротические отеки
		гипергидроз	
		ночное усиленное потоотделение	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
	артралгия	мышечные спазмы	анкилоз
	миалгия	грудные боли, относящиеся к скелетной мускулатуре	хондрит ребра
	боли в спине		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
		поллакиурия	глюкозурия
		никтурия	полиурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
		меноррагия	бели
			сексуальные функциональные нарушения
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
	боли в грудной клетке	жалобы на грудную клетку	чувство холода
	усталость	заболевание с симптомами, аналогичными гриппозным симптомам	киста
		повышенная	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
		температура	
		пирексия	
		астения	
		недомогания	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
	отклонение от нормы биохимических показателей функции печени		отклонение от нормы результатов анализа семенной жидкости
			повышенное содержание С-реактивного белка
			пониженный уровень содержания кальция в крови

* Оценка частоты по данным пострегистрационного наблюдательного исследования в когортах.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: pharm.kg

4.9. Передозировка

Случаев передозировки варениклина в регистрационных клинических исследованиях не зарегистрировано.

Лечение

В случае передозировки должна применяться симптоматическая терапия.

Варениклин выводится при гемодиализе у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, однако опыта применения гемодиализа при передозировке нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие средства для лечения заболеваний нервной системы; средства, применяемые при аддиктивных расстройствах; средства, применяемые при никотиновой зависимости.

Код АТХ: N07BA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Варениклин с высокой аффинностью и селективностью связывается с $\alpha 4\beta 2$ никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга, в отношении которых он является, как частичным агонистом (но в меньшей степени, чем никотин), так и антагонистом в присутствии никотина. Электрофизиологические исследования *in vitro* и нейрохимические исследования *in vivo* показали, что варениклин связывается с $\alpha 4\beta 2$ никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами и стимулирует их, но в значительно меньшей степени, чем никотин. Никотин конкурентно связывается с тем же участком рецептора, к которому варениклин обладает более высоким сродством. Таким образом, варениклин эффективно блокирует способность никотина стимулировать рецепторы и активировать мезолимбическую дофаминовую систему - нейрональный механизм, который лежит в основе реализации механизмов формирования никотиновой зависимости (получение удовольствия от курения). Варениклин обладает высокой селективностью и в большей степени связывается с подтипом $\alpha 4\beta 2$ рецептора, чем с другими никотиновыми подтипами рецепторов ($\alpha 3\beta 4$, $\alpha 7$, $\alpha 1\beta \gamma \delta$) или другими рецепторами и транспортными белками. Эффективность варениклина как средства для лечения никотиновой зависимости обусловлена его частичным агонизмом в отношении $\alpha 4\beta 2$ никотиновых рецепторов, связывание с которыми уменьшает тягу к курению и облегчает проявление синдрома «отмены», одновременно приводя к снижению чувства удовольствия от курения (антагонизм в присутствии никотина).

При применении у взрослых пациентов варениклин продемонстрировал снижение тяги к курению и проявлений синдрома отмены. Увеличение длительности приема варениклина до 24 недель (дополнительно 12 недель к стандартному курсу) приводило к увеличению его эффективности. Варениклин был также эффективен для отказа от курения при повторном применении у пациентов, которые ранее прекращали курить с помощью варениклина.

Варениклин также был эффективен при выборе пациентом собственной даты прекращения курения («гибкий» курс приема).

Варениклин был эффективен для отказа от курения у пациентов с хронической

обструктивной болезнью легких, в том числе и при длительном наблюдении (52 недели от начала лечения), у кардиологических пациентов с острыми и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая госпитализированных в стационар с острым коронарным синдромом - нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST), как для полного прекращения курения, так и для снижения числа выкуриваемых сигарет. Продемонстрирована эффективность и безопасность применения варениклина для отказа от курения у пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Дети и подростки

При применении у детей и подростков с 12-летнего возраста при стандартном 12-недельном курсе лечения как в стандартной (1 мг), так и уменьшенной дозировке (до 0,5 мг), в зависимости от массы тела (≤ 55 кг и >55 кг) и возраста (от 12 до 16 лет и от 17 до 19 лет), было показано, что терапия варениклином не приводила к увеличению частоты продолжительного воздержания от курения с 9 по 12 недели лечения по сравнению с плацебо. Профиль безопасности варениклина в этом исследовании соответствует показателям исследований во взрослой группе (см. раздел 4.8).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация варениклина ($C_{\max}$) в плазме крови, как правило, достигается через 3–4 часа после приема внутрь. При последующих приемах у здоровых добровольцев равновесное состояние достигалось в течение 4 дней. Препарат практически полностью всасывается после приема внутрь и обладает высокой системной биодоступностью, не связанной с приемом пищи и временем приема в течение дня. После однократного приема в дозе от 0,1 мг до 3 мг или повторного приема в дозе от 1 мг/сутки до 3 мг/сутки фармакокинетика варениклина носила линейный характер.

Распределение

Варениклин распределяется в тканях и проникает через гематоэнцефалический барьер, попадая в головной мозг. Степень связывания с белками плазмы крови низкая (≤ 20 %) и не зависит от возраста и функции почек. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет 415 л. У грызунов варениклин проникает в грудное молоко и проходит через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Варениклин подвергается минимальной трансформации: 92 % дозы выводится почками в неизменном виде и менее 10 % – в виде метаболитов. Среди метаболитов варениклина в моче обнаружены N-карбамилглюкуронид варениклина и гидроксиварениклин. В плазме крови варениклин на 91 % циркулирует в неизменном виде. Среди циркулирующих метаболитов обнаружены N-карбамилглюкуронид варениклина и N-глюкозилварениклин. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что варениклин не ингибирует изоферменты цитохрома P₄₅₀ (ингибирующая концентрация $50 > 6400$ нг/мл). Были протестированы следующие изоферменты цитохрома P₄₅₀: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5. Также в гепатоцитах человека *in vitro* было показано, что варениклин не индуцирует активность изоферментов 1A2 и 3A4 цитохрома P₄₅₀. Таким образом, маловероятно, что варениклин будет влиять на препараты, которые преимущественно метаболизируются изоферментами цитохрома P₄₅₀.

Элиминация

Период полувыведения (T_{1/2}) варениклина составляет около 24 часа. Выведение варениклина почками осуществляется, в основном, путем клубочковой фильтрации в сочетании с активной канальцевой секрецией посредством органических катионных белков переносчиков OCT2.

Линейность/нелинейность фармакокинетики варениклина

Фармакокинетика варениклина линейна при однократном (от 0,1 до 3 мг) и многократном (от 1 до 3 мг/сут) приеме.

Фармакокинетика в особых группах

Как показали фармакокинетические исследования и фармакокинетический популяционный анализ фармакокинетика варениклина существенно не зависит от возраста, расы, пола, статуса курения или сопутствующей терапии.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика варениклина не изменялась у пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КК > 50 мл/мин и ≤ 80 мл/мин). У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК ≥ 30 мл/мин и ≤ 50 мл/мин) AUC варениклина увеличилась в 1,5 раза по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) AUC варениклина увеличилась в 2,1 раза. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности варениклин эффективно удалялся при гемодиализе.

Печеночная недостаточность

Учитывая отсутствие выраженного метаболизма варениклина в печени, фармакокинетика варениклина не должна изменяться у пациентов с нарушением ее функции.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика варениклина у пожилых людей с нормальной функцией почек (возраст от 65 до 75 лет) не изменяется. Рекомендации по применению варениклина у пожилых пациентов с нарушением функции почек указаны в разделе 4.2.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микrokристаллическая

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка 1:

Гипромеллоза

Триацетин

Пленочная оболочка 2 (для дозировки 0,5 мг):

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол (Полиэтиленгликоль)

Пленочная оболочка 2 (для дозировки 1 мг):

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол (Полиэтиленгликоль)

Алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132)

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 11 таблеток (по 0,5 мг) или 14 таблеток (по 1 мг) в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки ПВХ/ПВДХ или пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ, или пленки ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28, 56, 112 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Комбинированная упаковка 1:

1 контурную ячейковую упаковку (блистер) (11 таблеток 0,5 мг) и 1 контурную ячейковую упаковку (блистер) (14 таблеток 1 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Комбинированная упаковка 2:

1 контурную ячейковую упаковку (блистер) (11 таблеток 0,5 мг) и 3 контурные ячейковые упаковки (блистера) (14 таблеток 1 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Комбинированная упаковка 3:

1 контурную ячейковую упаковку (блистер) (11 таблеток 0,5 мг) и 7 контурных ячейковых упаковок (блистеров) (14 таблеток 1 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения:

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Республика Казахстан:

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731 52 18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

Республика Беларусь:

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17 336 04 51, + (375) 17 336 04 20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Кыргызская Республика:

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703 699 466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Варениклин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.