

1. LEGEMIDLETS NAVN

Varenicline Zentiva 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
Varenicline Zentiva 1 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 0,5 mg filmdrasjert tablett inneholder vareniklintartrat, tilsvarende 0,5 mg vareniklin.
Hver 1 mg filmdrasjert tablett inneholder vareniklintartrat, tilsvarende 1 mg vareniklin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Varenicline Zentiva 0,5 mg filmdrasjert tablett: Hvite til off-white, kapselformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "S47" på den ene siden og ingenting på den andre siden med dimensjoner ca. 8 x 4 mm.

Varenicline Zentiva 1 mg filmdrasjert tablett: Lyseblå, kapselformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "S48" på den ene siden og ingenting på den andre siden med dimensjoner ca. 10 x 5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Varenicline Zentiva er indisert for røykeavvenning hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 1 mg vareniklin to ganger daglig etter en 1 ukes titrering i henhold til følgende tabell:

Dag 1 – 3:	0,5 mg én gang daglig
Dag 4 – 7:	0,5 mg to ganger daglig
Dag 8 – Behandlingsslutt:	1 mg to ganger daglig

Pasienten bør fastsette en dato for røykeslutt. Dosering med Varenicline Zentiva bør vanligvis igangsettes 1–2 uker før denne dato (se pkt. 5.1). Pasientene bør behandles med Varenicline Zentiva i 12 uker.

For pasienter som har klart å slutte å røyke etter 12 uker, kan en tilleggsbehandling på ytterligere 12 uker med Varenicline Zentiva 1 mg to ganger daglig vurderes for fortsatt røykfrihet (se pkt. 5.1).

En gradvis tilnærming til røykeslutt med Varenicline Zentiva bør vurderes for pasienter som ikke klarer eller ønsker å slutte brått. Pasientene bør redusere røykingen i løpet av de 12 første ukene med behandling og slutte innen utgangen av den behandlingsperioden. Pasientene bør deretter fortsette å ta Varenicline Zentiva i ytterligere 12 uker, noe som gir en behandlingstid på totalt 24 uker (se pkt. 5.1).

Pasienter som er motiverte for å slutte å røyke, og som ikke klarte å slutte i løpet av forrige behandling

med vareniklin eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandling, kan ha nytte av et ytterligere røykeslutforsøk med vareniklin (se pkt. 5.1).

Pasienter som ikke tolererer bivirkningene av Varenicline Zentiva, kan midlertidig eller permanent få redusert dosen til 0,5 mg to ganger daglig.

Ved røykesluttbehandling er risikoen for tilbakefall forhøyet i perioden rett etter at behandlingen er avsluttet. Hos pasienter med høy risiko for tilbakefall kan en gradvis reduisering av dosen vurderes (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og ≤ 80 ml/min) til moderat (estimert kreatinin-clearance ≥ 30 ml/min og ≤ 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Dersom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon opplever bivirkninger som ikke kan tolereres, kan dosen reduseres til 1 mg én gang daglig.

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min), er anbefalt dosering med Varenicline Zentiva 1 mg én gang daglig. Doseringen bør starte med 0,5 mg én gang daglig de første 3 dagene og deretter økes til 1 mg én gang daglig. Fordi klinisk erfaring med vareniklin hos pasienter med nyresykdom i siste stadium er utilstrekkelig, anbefales ikke behandling av denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering til eldre pasienter (se pkt. 5.2). Ettersom eldre pasienter har høyere sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrestatus vurderes av forskriver.

Pediatrisk populasjon

Varenicline Zentiva er ikke anbefalt til bruk hos pediatriske pasienter, fordi det ikke er vist effekt i denne populasjonen (se punkt 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Varenicline Zentiva er til oral bruk og tablettene bør svelges hele med vann. Varenicline Zentiva kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt av røykeavvenning

Fysiologiske endringer som er et resultat av røykeavvenning, med eller uten behandling med Varenicline Zentiva, kan endre farmakokinetikken eller farmakodynamikken til enkelte legemidler, noe som kan gjøre det nødvendig med dosejustering (dette gjelder eksempelvis teofyllin, warfarin og insulin). Ettersom røyking induserer CYP1A2, kan røykeavvenning resultere i en økning av plasmanivåer av CYP1A2-substrater.

Nevropsykiatriske symptomer

Etter markedsføring er det rapportert om endringer i atferd eller tankemønster, angst, psykoser,

humørsvingninger, aggressiv atferd, depresjon, selvmordstanker og selvmordsatferd, samt selvmordsforsøk hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke med vareniklin.

En stor randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie ble utført for å sammenligne risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter med og uten tidligere psykisk lidelse, og som ble behandlet for røykeavvenning med vareniklin, bupropion, nikotinplaster (NRT – Nicotine Replacement Therapy) eller placebo. Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av nevropsykiatriske bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring.

Bruk av vareniklin hos pasienter med eller uten tidligere psykisk lidelse ble ikke assosiert med en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet når det ble sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 - Studie med personer med og uten tidligere psykisk lidelse).

Nedstemthet, dog sjelden med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan oppstå som følge av avbrutt nikotininntak.

Behandelnde lege bør være oppmerksom på en eventuell utvikling av alvorlige nevropsykiatriske symptomer hos pasienter som forsøker å slutte å røyke, med eller uten behandling. Hvis alvorlige nevropsykiatriske symptomer forekommer under behandling med vareniklin, skal pasienten umiddelbart slutte å ta vareniklin og kontakte helsepersonell for revurdering av behandling.

Tidligere psykisk lidelse

Røykeavvenning, med eller uten farmakoterapi, har vært assosiert med forverring av underliggende psykisk lidelse (f.eks. depresjon).

Vareniklin-røykeavvenningsstudier har gjort tilgjengelig data på pasienter med tidligere psykisk lidelse (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie med røykeavvenning ble nevropsykiatriske bivirkninger rapportert hyppigere hos pasienter med tidligere psykisk lidelse sammenlignet med de uten tidligere psykisk lidelse, uavhengig av behandling (se pkt. 5.1).

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere psykisk lidelse og pasienter må rettleides deretter.

Krampeanfall

I kliniske studier og etter markedsføring har det ved bruk av vareniklin blitt rapportert om krampeanfall hos pasienter både med og uten tidligere krampeanfall i anamnesen. Varenicline Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller som har andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

Seponering

Seponering av vareniklin ved behandlingsslutt har vist økt irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnløshet hos inntil 3 % av pasientene. Forskrivende lege bør informere pasienten om dette og diskutere eller vurdere behov for gradvis reduksjon av dosen.

Kardiovaskulære hendelser

Pasienter som tar Varenicline Zentiva skal instrueres om å informere legen om nye eller forverrede kardiovaskulære symptomer og om umiddelbart å oppsøke legevakt eller sykehus dersom de opplever tegn og symptomer på myokardinfarkt eller slag (se pkt. 5.1).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Etter markedsføring er det sett tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner inkludert angioødem hos pasienter som behandles med vareniklin. Kliniske symptomer som hevelser i ansiktet, munn (tunge, lepper og tannkjøtt), halsen (strupe og strupehode) og ekstremiteter. Det er i sjeldne tilfeller sett livstruende tilfeller av angioødem som krever øyeblikkelig medisinsk hjelp som følge av respiratoriske komplikasjoner. Pasienter som opplever slike symptomer, skal avslutte behandlingen med Varenicline

Zentiva og kontakte helsepersonell umiddelbart.

Hudreaksjoner

Etter markedsføring er det også sett sjeldne, men alvorlige, tilfeller av hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos pasienter som behandles med vareniklin. Ettersom disse hudreaksjonene kan være livstruende, skal pasienter avslutte behandlingen ved første tegn til utslett eller hudreaksjoner og kontakte helsepersonell umiddelbart.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Basert på virkningsmekanismen til vareniklin og den kliniske erfaringen vi kjenner til nå, har vareniklin ingen legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning. Det anbefales normalt ingen dosejustering av Varenicline Zentiva eller andre legemidler som tas sammen med vareniklin.

In vitro-studier indikerer at det ikke er sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-enzymene.

Ettersom metabolismen av vareniklin representerer mindre enn 10 % av dets clearance, er det lite sannsynlig at aktive substanser som man vet påvirker cytokrom P450-systemet, vil endre farmakokinetikken til vareniklin (se pkt. 5.2). Derfor er det normalt ikke påkrevet med noen dosejustering av Varenicline Zentiva.

In vitro-studier viser at vareniklin ikke hemmer renale transportproteiner hos mennesker ved terapeutiske doser. Derfor er det ikke sannsynlig at aktive stoffer som utskilles ved nyresekresjon (for eksempel metformin, se nedenfor) påvirkes av vareniklin.

Metformin

Vareniklin påvirker ikke farmakokinetikken til metformin. Metformin viste ingen effekt på farmakokinetikken til vareniklin.

Cimetidin

Samtidig administrering av cimetidin og vareniklin ga økt systemisk eksponering av vareniklin med 29 % som følge av reduksjon i nyre-clearance av vareniklin. Det anbefales ikke dosejustering ved samtidig administrering av cimetidin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør samtidig bruk av cimetidin og vareniklin unngås.

Digoksin

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til digoksin.

Warfarin

Vareniklin endret ikke farmakokinetikken til warfarin. Protrombintid (INR) ble ikke påvirket av vareniklin. Røykeslutt kan i seg selv føre til endringer av farmakokinetikken til warfarin (se pkt. 4.4).

Alkohol

Det finnes begrensede kliniske data vedrørende potensielle interaksjoner mellom alkohol og vareniklin. Etter markedsføring er det rapportert om forsterket berusende effekt av alkohol hos pasienter behandlet med vareniklin. Det er ikke fastslått noen årsakssammenheng mellom disse hendelsene og bruk av vareniklin.

Bruk av annen behandling for røykeavvenning

Bupropion

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til bupropion.

Røykesluttbehandling med nikotin (NRT – Nicotine Replacement Therapy)

Samtidig administrering av vareniklin og transdermal NRT til røykere i 12 dager, har i en studie vist en statistisk signifikant senkning i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (middelverdi 2,6 mmHg) målt på studiens siste dag. I denne studien var forekomsten av kvalme, hodepine, oppkast, svimmelhet, dyspepsi og tretthet større i kombinasjonsgruppen enn i gruppen som bare fikk NRT.

Sikkerhet og effekt av vareniklin i kombinasjon med annen røykesluttbehandling er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data hos gravide kvinner indikerer at det ikke er potensiale for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av vareniklin (se pkt. 5.1).

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vareniklin under graviditet (se pkt. 5.1).

Amming

Man vet ikke hvorvidt vareniklin går over i morsmelken hos mennesker. Dyrestudier antyder at vareniklin går over i morsmelken. Eventuelle fordeler ved å anbefale Varenicline Zentiva under ammeperioden må avveies mot potensiell risiko for barnet.

Fertilitet

Kliniske data vedrørende vareniklins effekt på fertilitet er ikke tilgjengelig.

Standard fertilitetsstudier på hann- og hunnrotter indikerer ingen fare for mennesker (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Varenicline Zentiva har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Varenicline Zentiva kan forårsake svimmelhet, døsighet og forbigående bevissthetstap, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter anbefales å unngå å kjøre bil, betjene maskiner eller utføre andre potensielt farlige aktiviteter inntil de har fått erfaring med hvorvidt dette legemidlet påvirker deres evne til å utføre disse aktivitetene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Røykeavvenning med eller uten behandling er assosiert med ulike symptomer. For eksempel har det vært rapportert dysforiske eller deprimerte stemningsleier, søvnløshet, irritabilitet, frustrasjon eller sinne, engstelse, konsentrasjonsbesvær, rastløshet, nedsatt hjerterytme, økt appetitt eller vektøkning hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke. Verken i design eller analyse av vareniklin-studiene har det vært gjort forsøk på å skille mellom bivirkninger forbundet med legemiddelbehandling og bivirkninger i forbindelse med at kroppen ikke lenger får tilført nikotin. Bivirkninger er basert på evaluering av data fra fase 2-3-studier før markedsføring og oppdatert på bakgrunn av samlede data fra 18 placebokontrollerte studier utført før og etter markedsføring, inkludert ca. 5000 pasienter behandlet med vareniklin.

Hos pasienter som ble behandlet med anbefalt dose på 1 mg to ganger daglig etter en titreringsperiode, var den vanligst rapporterte bivirkningen kvalme (28,6 %). I de fleste tilfellene oppsto kvalmen tidlig i behandlingsperioden og var mild til moderat i alvorlighetsgrad. Det førte sjelden til seponering.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor gir en oversikt over alle bivirkninger som oppsto hyppigere enn ved placebo, og de klassifiseres etter system-organklasse og hyppighet (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System-organklasse	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Nasofaryngitt
Vanlige	Bronkitt, sinusitt
Mindre vanlige	Soppinfeksjon, virusinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Redusert antall blodplater
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Vektøkning, nedsatt appetitt, økt appetitt
Mindre vanlige	Hyperglykemi
Sjeldne	Diabetes mellitus, sterk tørste
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Unormale drømmer, søvnløshet
Mindre vanlige	Selv mordstanker, aggresjon, panikkreaksjon, unormalt tankemønster, rastløshet, humørsvingninger, depresjon*, angst*, hallusinasjoner*, forhøyet libido, nedsatt libido
Sjeldne	Psykosier, somnambulisme, unormal atferd, dysfori, bradyfreni
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet, svimmelhet, nedsatt smakssans
Mindre vanlige	Krampeanfallet, tremor, letargi, hypoestesi, Cerebrovaskulær hendelse, hypertoni, dysartri, unormal koordinasjon, nedsatt smaksopplevelse, døgnrytmeforstyrrelse
Sjeldne	Forbigående bevissthetstap
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Konjunktivitt, øyesmerter
Sjeldne	Skotom, skleral misfarging, mydriasis, fotofobi, myopi, forhøyet tåreproduksjon
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Myokardinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitasjoner, forhøyet hjerterytme
Sjeldne	Atrieflimmer, ST-segmentdepresjon ved EKG, redusert T-bølgeamplitude ved EKG
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Forhøyet blodtrykk, hetetokter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige	Dyspné, hoste
Mindre vanlige	Inflammasjon i øvre luftveier, tetthet i luftveiene, dysfoni, allergisk rhinitt, irritasjon i halsen, tette bihuler, øvre luftvei hostesyndrom, snue
Sjeldne	Strupesmerter, snorking

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige	Kvalme
Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse, diaré, abdominal distensjon, abdominalsmerter, tannpine, dyspepsi, flatulens, munntørhet
Mindre vanlige	Blodig avføring, gastritt, endret tarmfunksjon, luftoppstøt, aftøs stomatitt, tannkjøttmerter
Sjeldne	Blodig oppkast, unormal avføring, belegg på tungen

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige	Utslett, kløe
Mindre vanlige	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesvette
Sjeldne	Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige	Atralgi, myalgi, ryggsmert
Mindre vanlige	Muskelkramper, muskel-skjelett-brystsmerter
Sjeldne	Leddstivhet, kostokondritt

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige	Pollakisuri, nokturni
Sjeldne	Glykosuri, polyuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige	Menoragi
Sjeldne	Vaginal utflod, seksuell dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige	Brystmerter, tretthet
Mindre vanlige	Ubehag i brystet, influensalignende sykdom, feber, asteni, generell sykdomsfølelse
Sjeldne	Kuldefølelse, cyste

Undersøkelser

Vanlige	Unormal leverfunksjonstest
Sjeldne	Unormal sædanalyse, forhøyet C-reaktivt protein, nedsatt blodkalsium

*Frekvensene er estimert ut ifra en kohort observasjonsstudie utført etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i kliniske studier før markedsføring.

Ved en eventuell overdosering, bør vanlige støttende tiltak iverksettes etter behov.

Vareniklin er påvist å kunne fjernes ved dialyse hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (se pkt. 5.2). Imidlertid er det ingen erfaring med dialyse etter overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet; Midler ved avhengighetslidelser, ATC-kode: N07BA03

Virkningsmekanisme

Vareniklin bindes med høy affinitet og selektivitet ved neuronale nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorer, der det virker som partiell agonist – en forbindelse som har både agonistisk aktivitet, med lavere reell effekt enn nikotin, og antagonistisk aktivitet i nærvær av nikotin.

Elektrofysiologiske *in vitro*-studier og nevrokjemiske *in vivo*-studier har vist at vareniklin binder seg til neuronal $\alpha 4\beta 2$ nikotin-acetylcholin-reseptor og stimulerer reseptormediert aktivitet, men betraktelig mindre enn nikotin. Nikotin konkurrerer om det samme $\alpha 4\beta 2$ nAChR-bindingsstedet. Vareniklin har imidlertid høyere affinitet til disse reseptorene enn nikotin, og kan derfor effektivt blokkere nikotinets evne til fullt ut å aktivere $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer og det mesolimbiske dopaminsystemet, som er den neuronale mekanismen som ligger bak den premiering og forsterkning som oppleves når man røyker. Vareniklin er svært selektiv og binder seg mer potent til $\alpha 4\beta 2$ -reseptorsubtypen ($K_i=0,15$ nM) enn til andre vanlige nikotinreseptorer ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3400$ nM), eller til ikke-nikotinreseptorer og transportører ($K_i > 1\mu\text{M}$, bortsett fra 5-HT₃ reseptorer: $K_i=350$ nM).

Farmakodynamiske effekter

Effekten til vareniklin ved røykeavvenning er et resultat av vareniklins partielle agonistaktivitet mot nikotinreseptor $\alpha 4\beta 2$, der dets bindinger produserer en virkning som er tilstrekkelig til å lindre røyketrang og avvenningsproblemer (agonistaktivitet), samtidig som den fører til en reduksjon av premierings- og forsterkningseffektene ved røyking ved å hindre nikotin i å binde seg til $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer (antagonistaktivitet).

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er større mulighet for at behandling for røykeavvenning blir vellykket hos pasienter som er motivert til å slutte å røyke og som i tillegg får råd og støtte underveis.

Effekten av vareniklin ved røykeavvenning ble vist i 3 kliniske studier med vanerøykere (≥ 10 sigaretter per dag). Totalt 2619 pasienter fikk vareniklin 1 mg to ganger daglig (titrert i løpet av første uke), 669 pasienter fikk bupropion 150 mg to ganger daglig (også titrert) og 684 pasienter fikk placebo.

Komparative kliniske studier

To identiske prospektivt dobbeltblinde kliniske studier sammenlignet effekten av vareniklin (1 mg to ganger daglig), langsomtabsorberende bupropion (150 mg to ganger daglig) og placebo ved røykeavvenning. I disse studiene, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, fulgt av en 40 ukers periode uten behandling.

Det primære endepunktet i de to studiene var 4 ukers kontinuerlig røykeslutt (4W-CQR), verifisert ved karbonmonoksid-(CO-)målinger, fra uke 9 til slutten av uke 12. Det primære endepunktet viste at vareniklin var statistisk signifikant bedre enn bupropion og placebo.

Etter 40 uker uten behandling var et viktig sekundært endepunkt for begge studiene varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" - CA) i uke 52. CA ble definert som andel av alle behandlede pasienter som ikke røykte (ikke engang et eneste drag av en sigarett) fra uke 9 til og med uke 52, og ikke hadde CO > 10 ppm ved måling av utåndet luft. 4W-CQR-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m uke 12) og CA-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52) fra studie 1 og 2 er inkludert i følgende tabell:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA uke 9-52	4W CQR	CA uke 9-52
Vareniklin	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %

Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds ratio Vareniklin vs placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Odds ratio Vareniklin vs bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

Røyketrang, abstinens og forsterkningseffekter ved røyking etter pasientenes egenrapportering

Under den aktive behandlingen i både studie 1 og 2 var røyketrang og abstinens tydelig redusert hos pasienter randomisert til vareniklin sammenlignet med placebo. Vareniklin reduserte også tydelig forsterkningseffekten ved røyking, som kan forlenge røykeatferden hos pasienter som røyker under behandlingen, sammenlignet med placebo. Effekten av vareniklin på røyketrang, abstinens og forsterkningseffektene ved røyking ble ikke målt under den behandlingsfrie oppfølgingsfasen.

Undersøkelse av avholdenhetsvarighet

I en tredje studie vurderte man gevinsten ved ytterligere 12 ukers behandling med vareniklin på avholdenhetsvarigheten. Pasienter i denne undersøkelsen (n=1927) var informert om at de fikk vareniklin 1 mg to ganger daglig i 12 uker. Pasienter som sluttet å røyke innen utgangen av uke 12 ble randomisert til å motta enten vareniklin (1 mg to ganger daglig) eller placebo i ytterligere 12 uker. Den totale varigheten av undersøkelsen var 52 uker.

Det primære endepunktet i studien var forholdstallet for en CO-bekreftet varig avholdenhet fra uke 13 til slutten av uke 24 i den dobbeltblinde behandlingsfasen. Et viktig sekundært endepunkt var forholdstallet for varig avholdenhet (CA) fra uke 13 til slutten av uke 52.

Denne studien viste en gevinst ved ytterligere 12 ukers behandling med vareniklin 1 mg to ganger daglig for varigheten av røykeavvenning sammenlignet med placebo. Resultater for varig avholdenhet var overlegne i forhold til placebo og ble opprettholdt gjennom 52 uker. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Varig avholdenhet hos personer behandlet med vareniklin vs. placebo

	Varenicline Zentiva n=602	Placebo N=604	Forskjell (95 % KI)	Odds Ratio (95 % KI)
CA* uke 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* uke 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: varig avholdenhet

Det er så langt for lite klinisk erfaring med bruk av vareniklin hos svarte personer til å kunne bestemme klinisk effekt hos denne gruppen.

Fleksibel dato for røykeslutt mellom uke 1 og 5

Sikkerhet og effekt av vareniklin ble evaluert hos røykere som hadde fleksibel dato for røykeslutt i behandlingsperioden mellom uke 1 og uke 5. I denne 24-ukers studien, fikk pasientene behandling i 12 uker etterfulgt av en 12 ukers oppfølgingsperiode uten behandling. 4 ukers- CQR (uke 9-12) for vareniklin og placebo var henholdsvis 53,9 % og 19,4 % (forskjell=34,5 %, 95 % KI: 27,0 % - 42,0 %), og CA fra uke 9-24 var 35,2 % (vareniklin) mot 12,7 % (placebo) (forskjell=22,5 %, 95 % KI: 15,8 % - 29,1 %). Pasienter som ikke ønsker eller klarer å fastsette en dato for røykeslutt innen 1-2 uker, kan gis mulighet til å starte med behandling for deretter å velge en ønsket dato for røykeslutt innen 5 uker.

Studie med personer som tidligere har vært behandlet med vareniklin

Vareniklin ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 494 pasienter som tidligere hadde forsøkt å slutte å røyke med vareniklin, og som enten ikke hadde lyktes med å slutte eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandlingen. Pasienter som opplevde en bivirkning av betydning under

den tidligere behandlingen, ble ekskludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til vareniklin 1 mg 2 ganger daglig (N=249) eller placebo (N=245) i 12 uker og ble deretter fulgt i opptil 40 uker etter avsluttet behandling. Pasientene som ble inkludert i denne studien hadde tatt vareniklin i forbindelse med et tidligere forsøk på å slutte å røyke (total behandlingsvarighet på minst to uker), minst tre måneder før deltakelse i studien og hadde røykt i minst fire uker.

Pasienter som ble behandlet med vareniklin, hadde en overlegent høyere frekvens av CO-bekreftet avholdenhet f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 12 og f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52 sammenlignet med personer behandlet med placebo. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Varig avholdenhet hos personer behandlet med vareniklin vs. placebo

	Vareniklin n=249	Placebo n=245	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* uke 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

*CA: varig avholdenhet

Gradvis tilnærming til røykeslutt

Vareniklin ble evaluert i en 52-ukers dobbeltblind placebokontrollert studie med 1510 personer som ikke klarte eller ønsket å slutte å røyke innen fire uker, men som ønsket å redusere røykingen gradvis over en 12-ukers periode før røykeslutt. Personene ble randomisert til enten vareniklin 1 mg to ganger daglig (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uker og ble fulgt opp etter behandling til slutten av uke 52. Personene ble instruert om å redusere antallet røykte sigaretter med minst 50 prosent innen utgangen av de fire første ukene med behandling, etterfulgt av en ytterligere 50 prosent reduksjon fra uke fire til uke åtte av behandlingen, med et mål om å nå fullstendig avholdenhet innen 12 uker. Etter den innledende nedtrappingsfasen på 12 uker fortsatte personene behandlingen i ytterligere 12 uker. Personer behandlet med vareniklin hadde en signifikant høyere varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" – CA) sammenlignet med placebo; de sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Varig avholdenhet hos personer behandlet med vareniklin vs. placebo

	Vareniklin n=760	Placebo n=750	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* uke 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

*CA: varig avholdenhet

Sikkerhetsprofilen til vareniklin i denne studien samsvarte med resultater fra studier utført før markedsføring.

Personer med hjerte-kar-sykdom

Vareniklin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie med personer med stabil kardiovaskulær sykdom (annet enn, eller i tillegg til, hypertensjon) som hadde blitt diagnostisert for mer enn 2 måneder siden. Personene ble randomisert til vareniklin 1 mg to ganger daglig (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uker og ble deretter fulgt i 40 uker etter avsluttet behandling. 4 ukers CQR for vareniklin og placebo var hhv. 47,3 % og 14,3 % og CA fra uke 9 til uke 52 var 19,8 % for vareniklin vs. 7,4 % for placebo.

Dødsfall og alvorlige kardiovaskulære hendelser ble definert av et blindet utvalg. Følgende definerte hendelser forekom med en frekvens ≥ 1 % i hver behandlingsgruppe under behandling (eller i 30-dagers perioden etter avsluttet behandling): ikke-fatalt myokardinfarkt (hhv. 1,1 % for vareniklin vs. 0,3 % for placebo) og hospitalisering for angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Under oppfølging etter avsluttet behandling i inntil 52 uker, inkluderte de definerte hendelsene behov for koronar

revaskularisering (2,0 % vs. 0,6 %), hospitalisering for angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %), og ny diagnose av perifer vaskulær sykdom (PVD) eller innelggelse for en prosedyre for PVD (1,4 % vs. 0,6 %). Noen av pasientene som trengte koronar revaskularisering gjennomgikk prosedyren som en del av behandlingen av ikke-fatalt myokardinfarkt og hospitalisering for angina. Kardiovaskulær død forekom hos 0,3 % av pasientene som fikk vareniklin og 0,6 % av pasientene som fikk placebo i løpet av studien på 52 uker.

En metaanalyse av 15 kliniske studier med ≥ 12 ukers behandlingsvarighet, som inkluderte 7002 pasienter (4190 vareniklin, 2812 placebo), ble utført for å systematisk vurdere den kardiovaskulære sikkerheten til vareniklin. Studien hos pasienter med stabil kardiovaskulær sykdom beskrevet over, var inkludert i metaanalysen.

Hoveddelen av den kardiovaskulære sikkerhetsanalysen inkluderte forekomst av og tidspunkt for et sammensatt endepunkt av alvorlige kardiovaskulære hendelser, MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt og ikke-fatalt slag. Disse hendelsene inkludert i endepunktet ble vurdert av et blindet, uavhengig utvalg. Det var samlet sett et lite antall MACE-hendelser oppstått under behandling i studiene som var inkludert i metaanalysen (vareniklin 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07 %]). I tillegg forekom et lite antall MACE-hendelser i inntil 30 dager etter behandling (vareniklin 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Metaanalysen viste at eksponering for vareniklin resulterte i en hazard ratio for MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall fra 0,76 til 10,55, $p=0,12$) for pasienter under behandling og 1,95 (95 % konfidensintervall fra 0,79 til 4,82, $p=0,15$) for pasienter i inntil 30 dager etter behandling. Dette tilsvarer en estimert økning på henholdsvis 6,5 MACE-hendelser og 6,3 MACE-hendelser per 1000 pasientår med eksponering. Hazard ratio for MACE var høyere hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg til røyking sammenliknet med den hos pasienter uten kardiovaskulære risikofaktorer bortsett fra røyking. Det var liknende resultater for dødsfall uansett årsak (Varenicline Zentiva 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) og kardiovaskulær død (vareniklin 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) i vareniklin armen sammenliknet med placebo armen i metaanalysen.

Kardiovaskulær sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykisk lidelse

Kardiovaskulær (CV) sikkerhet for vareniklin ble evaluert i studien med personer med og uten tidligere psykisk lidelse (moderstudie; se pkt. 5.1 – Nevropsykiatrisk sikkerhet) og i studieforlengelse uten behandling, den kardiovaskulære sikkerhetsstudien, der 4595 av 6293 personer som fullførte moderstudien (N=8058) ble inkludert og fulgt opp til og med uke 52. Blant alle personene som ble behandlet i moderstudien, hadde 1749 (21,7 %) middels CV-risiko og 644 (8,0 %) høy CV-risiko, basert på Framingham-score.

Det primære CV-endepunktet var tidspunkt for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt eller ikke-dødelig slag under behandling. Dødsfall og kardiovaskulære hendelser ble erklært av en blindet, uavhengig komité.

Følgende tabell viser forekomst av MACE og hazard ratio versus placebo for alle behandlingsgrupper under behandling, og samlet for behandling pluss 30 dager samt til og med studieavslutning.

	Vareniklin N=2016	Bupropion N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
Under behandling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % KI) versus placebo	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Under behandling pluss 30 dager				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % KI) versus placebo	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Til og med studieavslutning				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (95 % KI) versus placebo	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Bruk av vareniklin, bupropion og NRT var ikke assosiert med en økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos røykere som ble behandlet i opptil 12 uker med oppfølging i opptil 1 år, sammenlignet med placebo. På grunn av relativt få hendelser i studien kan en sammenheng imidlertid ikke utelukkes fullstendig.

Personer med mild-moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Effekt og sikkerhet av vareniklin (1 mg to ganger daglig) ved røykeslutt hos personer med mild til moderat KOLS ble vist i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert klinisk studie. I studien, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, etterfulgt av en 40 ukers oppfølgingsfase uten behandling. Det primære endepunktet i studien var CO-bekreftet, 4 ukers "Continuous Quit Rate" (4 uker CQR) fra uke 9 t.o.m uke 12 og et viktig sekundært endepunkt var "Continuous Abstinence" (CA) fra uke 9 t.o.m uke 52. Sikkerhetsprofilen til vareniklin var sammenlignbar med det som er rapportert fra andre studier på den generelle populasjonen, inkludert lungesikkerhet. Resultatet av 4 uker CQR (uke 9 t.o.m 12) og CA-raten (uke 9 t.o.m uke 52) er vist i følgende tabell:

	4 W CQR	CA Uke 9-52
Vareniklin, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (Vareniklin vs placebo)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

Studie med personer med alvorlig depresjon i anamnesen

Effekten av vareniklin ble bekreftet i en randomisert placebokontrollert studie med 525 personer som hadde hatt alvorlig depresjon i løpet av de siste to årene eller som var under stabil behandling.

Røykesluttraten i denne populasjonen var tilsvarende det som er rapportert i den generelle populasjonen. Vedvarende avholdenhetsrate i uke 9-12 var 35,9 % i vareniklingruppen vs. 15,6 % placebogruppen (OR 3,35 (95 % KI 2,16-5,21)) og i uke 9-52 henholdsvis 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36 (95 % KI 1,40-3,98)). De vanligste bivirkningene (≥ 10 %) hos personene som fikk vareniklin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % ved placebo), hodepine (16,8 % vs. 11,2 %), unormale drømmer (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshet (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatriske parametre viste ingen forskjeller mellom vareniklin- og placebogruppene, og det ble ikke vist noen generell forverring av depresjon eller andre psykiatriske symptomer i løpet av studien i noen av behandlingsgruppene.

Studie med personer med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse

Sikkerhet og tolerabilitet for vareniklin ble vurdert i en dobbeltblind studie med 128 røykere med stabil schizofreni eller schizoaffektiv lidelse som brukte antipsykotika. De ble randomisert 2:1 til vareniklin (1 mg to ganger daglig) eller placebo i 12 uker med en oppfølging på 12 uker etter avsluttet behandling.

De vanligste bivirkningene hos personene som fikk vareniklin var kvalme (23,8 % vs. 14,0 % ved placebo), hodepine (10,7 % vs. 18,6 % ved placebo) og oppkast (10,7 % vs. 9,3 % ved placebo). Blant rapporterte nevropsykiatriske bivirkninger var søvnløshet den eneste hendelsen som ble rapportert i begge behandlingsgrupper hos ≥ 5 % av personene med en høyere forekomst i vareniklingruppen enn i placebogruppen (9,5 % vs. 4,7 %).

Det var samlet ingen forverring av schizofrenien i noen av behandlingsgruppene målt etter psykiske parametre, og det var ingen samlet endring i ekstrapyramidale symptomer. I vareniklingruppen sammenliknet med placebo var det en høyere andel av pasientene som rapporterte selvmordstanker eller atferd før inklusjon i studien enn etter den aktive behandlingsperioden (på dag 33 til 85 etter siste dose med behandling). Under perioden med aktiv behandling var forekomsten av selvmordsrelaterte hendelser tilsvarende for personer behandlet med vareniklin og placebo (henholdsvis 11 vs. 9,3 %). Prosentandelen av personer med selvmordsrelaterte hendelser i den aktive behandlingsperioden sammenliknet med perioden etter avsluttet behandling var uforandret i vareniklin gruppen; i placebo gruppen, var denne prosentandelen lavere i perioden etter avsluttet behandling. Selv om det ikke var noen fullførte selvmord, var det et selvmordsforsøk hos en person som ble behandlet med vareniklin hvis sykehistorie inkluderte flere liknende forsøk. De begrensede data som er tilgjengelig fra denne enkle røykesluttstudien er ikke tilstrekkelig til å trekke definitive konklusjoner om sikkerheten hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse.

Nevropsykiatrisk sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykisk lidelse

Vareniklin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie som inkluderte personer med tidligere psykisk lidelse (psykiatrisk kohort, N=4074) og personer uten tidligere psykisk lidelse (ikke-psykiatrisk kohort, N=3984). Personer i alderen 18-75 år som røyker 10 eller flere sigaretter per dag ble randomisert 1:1:1:1 til vareniklin 1 mg to ganger daglig, bupropion SR 150 mg to ganger daglig, nikotinplaster (NRT) 21 mg/dag med gradvis reduksjon eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uker. De ble deretter fulgt i ytterligere 12 uker etter behandling.

Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av følgende nevropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige hendelser med angst, depresjon, føle seg unormal, eller fiendtlighet, og/eller moderate eller alvorlige hendelser med uro, aggresjon, vrangforestillinger, hallusinasjoner, drapstanker, mani, panikk, paranoia, psykose, selvmordstanker, selvmordsatferd eller fullført selvmord.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkning etter behandlingsgruppe og risikoforskjeller (RDer) (95 % KI) vs. placebo i den **ikke-psykiatriske kohorten**. I tillegg viser tabellen endepunktet for sammensatt NPS-bivirkning av alvorlig grad:

	Ikke-psykiatrisk kohort N=3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Antall behandlede pasienter	990	989	1006	999
Sammensatt NPS-bivirkning primært endepunkt, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % KI) vs. placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Sammensatt NPS-bivirkning endepunkt av alvorlig grad n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Ratene av hendelser i det sammensatte endepunktet var lav for alle behandlingsgruppene, og var tilsvarende eller lavere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den ikke-psykiatriske kohorten ble ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet ved sammenligning med placebo (95 % KIs var lavere enn eller inkluderte null).

Prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), var tilsvarende mellom vareniklin- og placebo-gruppene under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	Ikke-psykiatrisk kohort N=3984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Under behandling				
Antall vurdert	988	983	996	995
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Selvmondsatferd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmondstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Under oppfølging				
Antall vurdert	807	816	800	805
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Selvmondsatferd	0	1 (0,1)	0	0
Selvmondstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Det var ett fullført selvmord, som oppstod under behandling hos en pasient behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorten.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger etter behandlingsgruppe og RDer (95 % KI) vs. placebo i den psykiatriske kohorten. Enkeltkomponentene for endepunktet er også kjent.

I tillegg viser tabellen sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Antall behandlede pasienter	1026	1017	1016	1015
Sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % KI) vs. placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	

Primære endepunktkomponenter for NPS-bivirkninger, n (%)				
Angst ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresjon ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føle seg unormal ^a	0	1 (0,1)	0	0
Fiendtlighet ^a	0	0	0	0
Agitasjon ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggresjon ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallusinasjoner ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Drapstanker ^b	0	0	0	0
Mani ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikk ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykose ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Selvmordsatferd ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Selvmordstanker ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullført selvmord ^b	0	0	0	0
Sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aGrad = bivirkning av alvorlig grad; ^bGrad = bivirkning av moderat og alvorlig grad;
NRT=Nikotinplaster

Det ble rapportert flere hendelser hos pasienter i den psykiatriske kohorten i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorten, og forekomsten av hendelser i det sammensatte endepunktet var høyere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den psykiatriske kohorten ble imidlertid ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet sammenlignet med placebo (95 % KI-er inkluderte null).

I den psykiatriske kohorten var prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), lik mellom vareniklin- og placebo grupper under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
Under behandling				
Antall vurdert	1017	1012	1006	1006
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Selvmordsatferd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Under oppfølging				

Antall vurdert	833	836	824	791
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Selvmondsatferd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=nikotinplaster

Det ble ikke rapportert noen fullførte selvmord i den psykiatriske kohorten.

De vanligste rapporterte bivirkningene hos personer behandlet med vareniklin i denne studien tilsvarte de som ble observert i studier før markedsføring.

Personer behandlet med vareniklin viste statistisk overlegenhet av CO-bekreftet avholdenhet i begge kohortene, i løpet av uke 9 til og med 12 og uke 9 til og med 24 sammenlignet med personer behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se tabellen under).

De viktigste effektresultatene er oppsummert i følgende tabell:

	Ikke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk 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 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % KI), p-verdi		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001
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 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % KI), p-verdi		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008

CA = kontinuerlig avholdenhetsfrekvens; KI = konfidensintervall; NRT=nikotinplaster

Nevropsykiatrisk sikkerhet, metaanalyser og observasjonsstudier

Analysen av data fra kliniske studier viste ingen tegn på økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser med vareniklin sammenlignet med placebo. Uavhengige observasjonsstudier har dessuten ikke underbygd en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som fikk forskrevet røykesluttbehandling med nikotin (NRT) eller bupropion.

Seponering

Graden av seponering som skyldtes bivirkninger var 11,4 % for vareniklin sammenlignet med 9,7 % for placebo. I denne gruppen var graden av seponering for de vanligste bivirkninger av vareniklin som følger: Kvalme (2,7 % mot 0,6 % for placebo), hodepine (0,6 % mot 1,0 % for placebo), søvnløshet (1,3 % mot 1,2 % for placebo) og unormale drømmer (0,2 % mot 0,2 % for placebo).

Analysér av kliniske studier:

En metaanalyse av 5 randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier, som omfattet 1907 pasienter (1130 vareniklin, 777 placebo), ble utført for å vurdere selvmordstanker og selvmordsatferd i henhold til Columbia vurderingsskala for selvmord (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Denne metaanalysen inkluderte én studie (N=127) med pasienter med tidligere schizofreni eller schizoaffectiv lidelse og en annen studie (N=525) med pasienter med tidligere depresjon. Resultatene viste ingen økning i forekomsten av selvmordstanker og/eller selvmordsatferd hos pasientene som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo, som vist i tabellen nedenfor. Av de 55 pasientene som rapporterte selvmordstanker eller selvmordsatferd, var 48 (24 vareniklin, 24 placebo) fra de to studiene som inkluderte pasienter med tidligere schizofreni/schizoaffectiv lidelse eller tidligere depresjon. Få pasienter rapporterte hendelser i de tre andre studiene (4 vareniklin, 3 placebo).

Antall pasienter og relativ risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsatferd rapportert på C-SSRS fra en metaanalyse av 5 kliniske studier som sammenlignet vareniklin med placebo:

	Vareniklin (N=1130)	Placebo (N=777)
Pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Pasientår med eksponering	325	217
Relativ risiko # (RR; 95 % KI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Av disse rapporterte én pasient i hver behandlingsarm selvmordsatferd

** Pasienter med hendelser inntil 30 dager etter behandling; prosentandelen er ikke vektet etter studie

RR for insidensrater per 100 pasientår

En metaanalyse av 18 dobbeltblinde randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier ble utført for å vurdere den nevropsykiatriske sikkerheten til vareniklin. Disse studiene inkluderte de 5 studiene beskrevet over som brukte C-SSRS, og totalt 8521 pasienter (5072 vareniklin, 3449 placebo), hvorav noen hadde psykiatiske tilstander. Resultatene viste en liknende forekomst av kombinerte nevropsykiatriske bivirkninger, andre enn søvnlidelser, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo, med en relativ risiko (RR) på 1,01 (95 % KI: 0,89-1,15). Samledata fra disse 18 studiene viste en liknende insidensrate for enkeltkategorier av psykiatiske hendelser hos pasientene som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo. Tabellen nedenfor beskriver de bivirkningskategoriene relatert til psykiatrisk sikkerhet som ble rapportert oftest ($\geq 1\%$), andre enn søvnlidelser og -forstyrrelser.

Psykiatiske bivirkninger som forekom hos $\geq 1\%$ av pasientene, fra samledata fra 18 kliniske studier:

	Vareniklin (N=5072)	Placebo (N=3449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Nedstemthetslidelser og -forstyrrelser	179 (3,5)	108 (3,1)
Stemmingslidelser og -forstyrrelser INA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* INA = ikke nærmere angitt

Tallene (prosent) tilsvarer antallet pasienter som rapporterte hendelsen

Observasjonsstudier

Fire observasjonsstudier, som hver omfattet 10 000 til 30 000 brukere av vareniklin i de justerte analysene, sammenlignet risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser, inkludert nevropsykiatrisk sykehusinnleggelse og fatal og ikke-fatal selvskading, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin vs. pasienter som fikk forskrevet NRT eller bupropion. Alle studiene var retrospektive kohortstudier og omfattet pasienter med og uten psykiatrisk sykehistorie. Alle studiene brukte statistiske metoder for å kontrollere for konfunderende faktorer, inkludert foretrukket foreskriving av vareniklin til friskere pasienter, men gjenværende konfundering kan likevel forekomme.

I to av studiene fant man ingen forskjell mellom vareniklin-brukere og nikotinplasterbrukere med hensyn til risiko for nevropsykiatrisk sykehusinnleggelse (hazard ratio [HR] 1,14; 95 % konfidensintervall [KI]: 0,56-2,34 i den første studien og 0,76; 95 % KI: 0,40-1,46 i den andre studien). Evnen til å oppdage forskjeller var begrenset i disse to studiene. I den tredje studien ble det ikke rapportert noen forskjell mellom vareniklin-brukere og bupropion-brukere (HR 0,85; 95 % KI: 0,55-1,30) med hensyn til risiko for psykiatriske bivirkninger diagnostisert i løpet av en konsultasjon på akuttavdeling eller en pasientinnleggelse. På grunnlag av rapporter etter markedsføring kan bupropion være assosiert med nevropsykiatriske bivirkninger.

I den fjerde studien ble det ikke funnet tegn på høyere risiko for fatal og ikke-fatal selvskading (HR 0,88; 95 % KI: 0,52-1,49) hos pasientene som fikk forskrevet vareniklin sammenlignet med pasientene som fikk forskrevet NRT. Det ble oppdaget sjeldne tilfeller av selvmord i løpet av de tre månedene etter at pasientene begynte med legemiddelbehandling (to tilfeller blant 31 260 vareniklin-brukere og seks tilfeller blant 81 545 NRT-brukere).

Kohortstudie for graviditet

En populasjonsbasert kohortstudie sammenlignet spedbarn som ble eksponert for vareniklin *in utero* (N=335) med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten (N=78 412) og spedbarn født av ikke-røykende mødre (N=806 438). I denne studien hadde spedbarn som var eksponert for vareniklin *in utero*, sammenlignet med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten, lavere frekvens av medfødte misdannelser (3,6 % versus 4,3 %), dødfødsel (0,3 % versus 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % versus 7,9 %), lav vekt i forhold til gestasjonsalder (12,5 % versus 17,1 %) og prematur membranruptur (3,6 % versus 5,4 %).

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av vareniklin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 312 pasienter i alderen 12 til 19 år som i gjennomsnitt røykte minst 5 sigaretter daglig i 30 dager før inkludering, og som hadde en score på minst 4 på Fagerströms test for nikotinhengighet. Pasientene ble gruppert etter alder (12–16 år og 17–19 år) og etter kroppsvekt (≤ 55 kg og > 55 kg). Etter to uker titrering ble pasienter med en kroppsvekt på > 55 kg randomisert til vareniklin 1 mg to ganger daglig (høydosegruppe) eller 0,5 mg to ganger daglig (lavdosegruppe), mens pasienter med en kroppsvekt på ≤ 55 kg ble randomisert til 0,5 mg to ganger daglig (høydosegruppe) eller 0,5 mg én gang daglig (lavdosegruppe). Pasientene fikk behandling i 12 uker, etterfulgt av en periode uten behandling på 40 uker, sammen med alderstilpasset rådgivning gjennom hele studien.

Følgende tabell fra den pедиатriske studien beskrevet over, viser en sammenligning av kontinuerlig avholdenhetsfrekvens (CAR) fra uke 9–12, bekreftet av urin-kotinin test, for den fulle analysen for hele studiepopulasjonen og for aldersgruppen 12–17 år.

CAR 9–12 (%)	Total n/N (%)	12–17 år n/N (%)
Høydose vareniklin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Lavdose vareniklin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Sammenligninger av behandlinger	Oddsratio for CAR 9–12 (95 % KI) [p-verdi]	
Høydose vareniklin vs. placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Lavdose vareniklin vs. placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

* Denne p-verdien er ikke ansett som statistisk signifikant. De forhåndsspesifiserte statistiske testprosedyrene stoppet testing etter at sammenligning av behandling med høydose vareniklin vs. placebo i den totale studien ikke viste statistisk signifikans.

KI=konfidensintervall; N=antall randomiserte personer; n=antall personer som, ved hver kontroll fra uke 9 til 12 (inklusive), rapporterte ingen røyking og ingen bruk av andre produkter med nikotinnhold siden forrige studiekontroll / siste kontakt (i skjema over nikotinbruk), og som ved alle disse kontrollene ble bekreftet å ha sluttet basert på urin-kotinin test.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjoner av vareniklin oppstår normalt innen 3-4 timer etter oralt inntak. Etter inntak av flere orale doser til friske frivillige ble steady-state oppnådd i løpet av 4 dager. Absorpsjonen er så å si fullstendig etter oralt inntak, og den systemiske tilgjengeligheten er høy. Vareniklins orale biotilgjengelighet er upåvirket av mat eller doseringstidspunkt.

Distribusjon

Vareniklin distribueres i vev, herunder hjernevev. Tilsynelatende distribusjonsvolum var gjennomsnittlig 415 liter (%CV= 50) ved steady-state. Plasmaproteinbindingen til vareniklin er lav ($\leq 20\%$) og uavhengig av både alder og nyrefunksjon. Hos gnagere blir vareniklin overført gjennom placenta og utskilt i morsmelk.

Biotransformasjon

Vareniklin gjennomgår minimal metabolisme: 92 % utskilles uforandret i urin og mindre enn 10 % skilles ut som metabolitter. Uvesentlige metabolitter i urinen omfatter bl.a. vareniklin-N-karbamoylglukuronid og hydroksyvareniklin. I sirkulasjon består vareniklin av 91 % legemiddelrelatert materiale. Uvesentlige sirkulerende metabolitter er vareniklin-N-karbamoylglukuronid og N-glukosylvareniklin. *In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer cytokrom P450 (CYP)-enzymer ($IC_{50} > 6.400$ ng/ml). CYP-enzymene som ble testet med hensyn på hemming var: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, og 3A4/5. Det ble også vist i humane hepatocytter *in vitro* at vareniklin ikke induserte aktiviteten til CYP-enzymene 1A2 og 3A4. Derfor er det ikke sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som primært metaboliseres av CYP-enzym.

Eliminasjon

Halveringstiden til vareniklin er om lag 24 timer. Eliminering av vareniklin i nyrene skjer hovedsakelig gjennom glomerulusfiltrering sammen med aktiv tubulær sekresjon via den organiske kationtransportøren OCT2 (se pkt. 4.5).

Linearitet/ikke-linearitet

Vareniklin viser lineær kinetikk både når det blir gitt som enkeltdose (0,1 til 3 mg) eller ved gjentatte doser (1 til 3 mg/dag).

Spesielle pasientpopulasjoner

Det er ingen klinisk signifikant forskjell i farmakokinetikken til vareniklin som skyldes alder, etnisitet, kjønn, røykestatus eller samtidig bruk av andre legemidler. Dette er vist i spesifikke farmakokinetiske studier og i farmakokinetiske populasjonsanalyser.

Nedsatt nyrefunksjon

Vareniklins farmakokinetikk har vist seg uforandret hos personer med mild nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og ≤ 80 ml/min). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance ≥ 30 ml/min og ≤ 50 ml/min) øker vareniklineksponeringen 1,5 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 80 ml/min). Hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min) øker vareniklineksponeringen 2,1 ganger. Hos personer med nyresykdom i siste stadium kan vareniklin fjernes effektivt med hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom det ikke er noen signifikant hepatisk metabolisme, skal farmakokinetikken til vareniklin være upåvirket hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetikken til vareniklin hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon (65-75 års alder) er tilsvarende som hos yngre voksne personer (se pkt. 4.2). For eldre pasienter med redusert nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til vareniklin ved enkeltdosering og ved gjentatte doseringer er undersøkt hos pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år (inkludert) og var tilnærmelesvis doseproporsjonal i det undersøkte doseområdet 0,5 mg til 2 mg daglig. Steady-state for systemisk eksponering hos ungdom med kroppsvekt >55 kg, målt ved AUC (0-24), var sammenlignbar med det som er sett ved samme doser i den voksne populasjonen. Ved dosering 0,5 mg to ganger daglig, var den daglige steady-state eksponeringen av vareniklin, gjennomsnittlig høyere (ca 40 %) hos ungdom med kroppsvekt ≤ 55 kg sammenlignet med det som er sett i den voksne populasjonen. Vareniklin er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter, fordi det ikke er vist effekt i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fertilitet og embryo/fosterutvikling. Hos hannrotter som fikk vareniklin i 2 år, var det en doserelatert økning i forekomsten av hibernom (tumor i brunt fettvev). Avkommet av drektige rotter behandlet med vareniklin hadde nedsatt fertilitet og økninger i auditorisk sjokkrespons (se pkt. 4.6). Disse effektene ble bare observert ved så høye doser at det indikerer liten klinisk relevans for mennesker. Prekliniske data tyder på at vareniklin har forsterkningseffekter på adferd, men i mindre grad enn nikotin. Vareniklin viste liten misbruksfare i kliniske studier hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Kalsiumhydrogenfosfat

Hyprolose (E 463)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Silika, kolloidal

Magnesiumstearat (E 572)

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Triacetin

For Varenicline Zentiva 1 mg filmdrasjerte tabletter:

Indigokarmin aluminiumlake (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Startpakninger

OPA/Alu/PVC-Alu blisterpakning og PVC/PCTFE-Alu blisterpakning som inneholder 11 filmdrasjerte tabletter med Varenicline Zentiva 0,5 mg og 14 filmdrasjerte tabletter av Varenicline Zentiva 1 mg i en ytre kortpakning.

OPA/Alu/PVC-Alu blisterpakning og PVC/PCTFE-Alu blisterpakning som inneholder 11 filmdrasjerte tabletter med Varenicline Zentiva 0,5 mg og 42 filmdrasjerte tabletter av Varenicline Zentiva 1 mg i en ytre kortpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14521

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2024

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2024