

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Varenicline Bluefish 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller vareniklintartrat motsvarande 1 mg vareniklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vita till benvita, kapselformade, bikonvexa filmdragerade tabletter med märkningen ”M 34” på ena sidan och släta på andra sidan.

Dimension: 10,2 mm x 5,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varenicline Bluefish är indicerat för rökavvänjning hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 1 mg vareniklin två gånger dagligen efter en veckas titrering enligt följande:

Dag 1-3	0,5 mg en gång dagligen
Dag 4-7	0,5 mg två gånger dagligen
Dag 8 – behandlingsslut:	1 mg två gånger dagligen

Patienten bör bestämma ett datum att sluta röka på. Behandlingen med Varenicline Bluefish ska vanligtvis starta 1-2 veckor före detta datum (se avsnitt 5.1). Patienterna ska behandlas med Varenicline Bluefish i 12 veckor.

För patienter som framgångsrikt har slutat röka efter 12 veckor kan en extra 12-veckorsbehandling med 1 mg Varenicline Bluefish två gånger dagligen övervägas för att upprätthålla rökfriheten (se avsnitt 5.1).

För patienter som inte kan eller vill sluta tvärt bör en gradvis nedtrappning av rökningen med Varenicline Bluefish övervägas. Patienterna bör trappa ned rökningen under behandlingens 12 första veckor och sluta helt när behandlingsperioden är slut. Patienterna bör därefter fortsätta ta Varenicline Bluefish i ytterligare 12 veckor, vilket ger en behandlingstid på totalt 24 veckor (se avsnitt 5.1).

Patienter som är motiverade att sluta röka men inte har lyckats med detta under tidigare behandling med vareniklin, eller som har fått återfall efter behandlingen, kan ha nytta av att göra ett nytt försök att sluta röka med vareniklin (se avsnitt 5.1).

Patienter som inte tolererar biverkningarna av Varenicline Bluefish kan tillfälligt eller permanent sänka dosen till 0,5 mg två gånger dagligen.

Vid rökavvänjning är risken för återfall förhöjd under en period direkt efter att behandlingen avslutas. Hos patienter med hög risk för återfall kan nedtrappning övervägas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Eftersom äldre patienter tenderar att ha nedsatt njurfunktion, bör forskrivare ta hänsyn till njurstatus vid behandling av dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt (uppskattat kreatininclearance mellan > 50 ml/minut och ≤ 80 ml/minut) till måttligt nedsatt (uppskattat kreatininclearance mellan ≥ 30 ml/minut och ≤ 50 ml/minut) njurfunktion.

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som upplever oacceptabla biverkningar kan dosen minskas till 1 mg en gång dagligen.

För patienter med svårt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance <30 ml/minut) är rekommenderad dos av Varenicline Bluefish 1 mg en gång dagligen. Doseringen bör starta med 0,5 mg en gång dagligen i 3 dagar och därefter ökas till 1 mg en gång dagligen. Eftersom den kliniska erfarenheten av Varenicline Bluefish är otillräcklig hos patienter med terminal njurinsufficiens, rekommenderas inte behandling av denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Varenicline Bluefish rekommenderas inte för behandling av pediatriska patienter eftersom effekt inte har visats i denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Varenicline Bluefish är för oral användning och tabletterna ska sväljas hela med vatten. Varenicline Bluefish kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter vid rökavvänjning

Fysiologiska förändringar till följd av rökavvänjning, med eller utan behandling med Varenicline Bluefish, kan förändra farmakokinetiken eller farmakodynamiken hos vissa läkemedel, vilket kan göra dosjustering nödvändig för dessa läkemedel (inkluderande t ex teofyllin, warfarin och insulin). Eftersom rökning inducerar enzymet CYP1A2, kan rökavvänjning leda till en ökning av plasmanivåerna av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2.

Neuropsykiatriska symtom

Efter marknadsintroduktion har förändrat beteende eller tankesätt, ångest, psykos, humörförändringar, aggressivt beteende, depression, självmordstankar, självmordsbeteende och självmordsförsök rapporterats hos patienter som försöker sluta röka med Varenicline Bluefish.

En stor, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll och placebokontroll utfördes för att jämföra risken för allvarliga neuropsykiatriska händelser hos patienter med och utan tidigare psykisk sjukdom, som genomgick rökavvänjningsbehandling med vareniklin, bupropion, nikotinplåster (NRT) eller placebo. Primär endpoint för säkerheten var en sammansättning av neuropsykiatriska biverkningar som hade rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Användningen av vareniklin till patienter med eller utan anamnes på psykisk sjukdom hade inget samband med någon ökad risk för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar avseende sammansatt primär endpoint i jämförelse med placebo (se avsnitt 5.1 **Farmakodynamiska egenskaper – Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom**).

Nedstämdhet, vilket i sällsynta fall inkluderar självmordstankar och självmordsförsök, kan vara symtom på avbrutet nikotinintag.

Läkare bör göras uppmärksamma på att allvarliga neuropsykiatriska symtom kan uppkomma hos patienter som försöker sluta röka, oavsett de behandlas eller inte. Om allvarliga neuropsykiatriska symtom skulle uppstå under behandling med vareniklin ska patienterna omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sjukvården för en utvärdering av behandlingen.

Tidigare psykisk sjukdom

Rökavvänjning, med eller utan läkemedelsbehandling, har satts i samband med försämring av underliggande psykisk sjukdom (t.ex. depression).

Data har erhållits från rökavvänjningsstudier med Varenicline Bluefish hos patienter med tidigare psykiska sjukdomar (se avsnitt 5.1).

I en klinisk prövning av rökavvänjning rapporterades neuropsykiatriska biverkningar oftare hos patienter med tidigare psykiska sjukdomar än hos patienter utan tidigare psykiska sjukdomar, oavsett behandling (se avsnitt 5.1).

Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare psykisk sjukdom och patienten ska informeras i enlighet med detta.

Kramper

I kliniska studier och vid erfarenhet efter marknadsintroduktion har rapporter om kramper hos patienter med eller utan tidigare anamnes av kramper förekommit vid behandling med Varenicline Bluefish. Varenicline Bluefish bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare anamnes på kramper eller som lider av andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Utsättande av behandling

Utsättande av Varenicline Bluefish i slutet av behandlingen var förenad med en ökad irritabilitet, röksug, depression och/eller insomni hos upp till 3 % av patienterna. Förskrivaren ska informera patienten därom och diskutera eller överväga behovet av nedtrappning.

Kardiovaskulära händelser

Patienter som använder Varenicline Bluefish bör instrueras om att informera sin läkare om nya eller förvärrade kardiovaskulära symtom samt att omedelbart söka läkarvård om de upplever tecken och symtom på hjärtinfarkt eller stroke (se avsnitt 5.1).

Överkänslighetsreaktioner

Efter marknadsintroduktion har överkänslighetsreaktioner, inkluderande angioödem, rapporterats hos patienter som behandlats med vareniklin. Kliniska fynd inkluderade svullnad av ansikte, mun (tunga,

läppar och tandkött), hals (svalg och struphuvud) och extremiteter. Det förekom sällsynta rapporter om livshotande angioödem som krävt brådskande medicinskt omhändertagande på grund av andningssvårigheter. Patienter som upplever dessa symtom ska avsluta behandlingen med vareniklin och kontakta läkare omedelbart.

Hudreaktioner

Efter marknadsintroduktion har även rapporter om sällsynta, men allvarliga hudreaktioner förekommit, inkluderande Stevens-Johnson syndrom och Erytema multiforme hos patienter som behandlas med vareniklin. Patienterna ska avsluta behandlingen vid första tecken på utslag eller hudreaktioner och kontakta läkare omedelbart eftersom dessa reaktioner kan vara livshotande.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på vareniklins egenskaper och klinisk erfarenhet hittills har Varenicline Bluefish inte visat några kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner. Ingen dosjustering av Varenicline Bluefish eller av något av nedanstående läkemedel som administreras samtidigt rekommenderas.

In vitro-studier tyder på att det är osannolikt att vareniklin förändrar farmakokinetiken av substanser som primärt metaboliseras av cytokrom P450-enzymen.

Eftersom metabolismen av vareniklin dessutom bidrar till mindre än 10 % av dess clearance, är det osannolikt att läkemedel som är kända för att påverka cytokrom P450-systemet förändrar farmakokinetiken av vareniklin (se avsnitt 5.2). Därför är inte dosjustering av Varenicline Bluefish nödvändig.

In vitro-studier har visat att vareniklin inte hämmar humana renala transportproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Det är därför osannolikt att aktiva substanser som elimineras renalt (t ex metformin – se nedan) påverkas av vareniklin.

Metformin

Vareniklin påverkade inte farmakokinetiken av metformin. Metformin påverkade inte farmakokinetiken av vareniklin.

Cimetidin

Samtidig administrering av cimetidin och vareniklin ökade den systemiska exponeringen av vareniklin med 29 %, på grund av minskat renalt clearance av vareniklin. Ingen dosjustering rekommenderas vid samtidig administrering av cimetidin hos patienter med normal njurfunktion eller hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ska samtidig administrering av cimetidin och vareniklin undvikas.

Digoxin

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av digoxin vid steady state. Warfarin
Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av warfarin. Protrombintiden (INR) påverkades inte av vareniklin. Rökavvänjning kan i sig resultera i förändringar av farmakokinetiken av warfarin (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Det finns begränsade kliniska data rörande potentiella interaktioner mellan alkohol och vareniklin. Rapporter om ökade förgiftningseffekter av alkohol hos patienter som behandlas med vareniklin har

rapporterats efter marknadsintroduktionen. Något orsakssamband mellan dessa händelser och användningen av vareniklin har inte fastställts.

Användning tillsammans med andra behandlingar för rökavvänjning

Bupropion

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av bupropion vid steady state.

Behandling med nikotinersättning (NRT)

När vareniklin och transdermal nikotinersättning gavs samtidigt till rökare i 12 dagar, uppmättes en statistiskt signifikant minskning av det genomsnittliga systoliska blodtrycket (medel 2,6 mmHg) sista studiedagen. I denna studie var incidensen av illamående, huvudvärk, kräkningar, yrsel, dyspepsi och trötthet högre vid kombinationsbehandling än med enbart NRT.

Säkerhet och effekt hos Varenicline Bluefish i kombination med andra behandlingar för rökavvänjning har inte studerats

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av vareniklin (se avsnitt 5.1).

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av vareniklin under graviditet (se avsnitt 5.1).

Amning

Det är okänt huruvida vareniklin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier tyder på att vareniklin utsöndras i bröstmjolk. Beslut om huruvida amningen alternativt behandlingen med Varenicline Bluefish ska fortsätta eller avbrytas bör tas, varvid nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling med Varenicline Bluefish för kvinnan ska beaktas.

Fertilitet

Inga kliniska data över effekten på fertiliteten för vareniklin finns tillgängliga. Icke-klinisk data visade ingen risk för människa baserad på standardiserade fertilitetsstudier på han- och honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Varenicline Bluefish kan ha mindre eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Varenicline Bluefish kan orsaka yrsel, somnolens och övergående medvetandeförlust, och därmed påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska rådas att inte framföra fordon, använda avancerade maskiner eller delta i andra eventuellt riskfyllda aktiviteter förrän de vet om detta läkemedel påverkar deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Rökavvänjning med eller utan behandling kan ge flera olika symtom. Som exempel så har dysfori eller nedstämdhet, insomni, irritabilitet, frustration eller ilska, ångest, koncentrationssvårigheter, rastlöshet, minskad hjärtfrekvens, ökad aptit eller viktuppgång rapporterats hos patienter som försöker sluta röka. Inga försök har gjorts att via design eller analys av studierna med Varenicline Bluefish särskilja de biverkningar som orsakats av studieläkemedlet från dem som eventuellt orsakats av utsättande av nikotin. Biverkningarna är baserade på data från fas 2-3-studier före marknadsintroduktion och har uppdaterats baserat på poolade data från 18 placebokontrollerade studier före och efter marknadsintroduktion, omfattande cirka 5 000 patienter som behandlats med vareniklin.

Hos patienter som behandlades med den rekommenderade dosen 1 mg två gånger dagligen efter en initial titreringsperiod var den vanligast rapporterade biverkningen illamående (28,6 %). I de flesta fall uppträdde illamåendet tidigt i behandlingsperioden, var mildt till måttligt i svårighetsgrad och ledde sällan till utsättande av behandling.

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

I nedanstående tabell upptas alla biverkningar som uppträtt i högre frekvens än placebo, klassade efter organsystem och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit
Vanliga	Bronkit, sinuit.
Mindre vanliga	Svampinfektion, virusinfektion.
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Minskat antal blodplättar.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktökning, minskad aptit, ökad aptit.
Mindre vanliga	Hyperglykemi
Sällsynta	Diabetes mellitus, polydipsi.
Psykiatriska tillstånd	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, insomni.
Mindre vanliga	Själv mordstankar, aggression, panikreaktion, onormala tankar, rastlöshet, humörsvängningar, depression*, ångest*, hallucinationer*, ökad libido, minskad libido
Sällsynta	Psykos, somnambulism, onormalt beteende, dysfori, bradyfreni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk.
Vanliga	Somnolens, yrsel, dysgeusi.
Mindre vanliga	Kramper, tremor, letargi, hypoestesi.
Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, hypertoni, dysartri, onormal koordination, hypogeusi, sömnstörningar på grund av störd dygnsrytm.
Ingen känd frekvens	Övergående medvetandeförlust.
Ögon	
Mindre vanliga	Konjunktivit, ögonvärk.
Sällsynta	Skotom, skleral missfärgning, mydriasis, fotofobi, myopi, ökat tårflöde.

Organsystem	Biverkningar
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärklappning, ökad hjärtfrekvens.
Sällsynta	Förmaksflimmer, sänkning av ST-våg (EKG), sänkning av T-vågsamplitud (EKG).
Blodkär	
Mindre vanliga	Ökat blodtryck, värmevallningar.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, hosta.
Mindre vanliga	Övre luftvägsinflammation, luftvägsobstruktion, dysfoni, allergisk rinit, halsirritation, täppta bihålor, övre luftvägssyndrom med hosta, rinorré.
Sällsynta	Laryngeal smärta, snarkning.
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående.
Vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, kräkning, förstoppning, diarré, uppsvälld buk, buksmärta, tandvärk, dyspepsi, flatulens, muntorrhet
Mindre vanliga	Blodig avföring, gastrit, förändrad avföringsvana, rapningar, aftös stomatit, smärta i tandköttet.
Sällsynta	Hematemes, onormal avföring, tungbeläggningar.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag, klåda.
Mindre vanliga	Erytem, akne, hyperhidros, nattliga svettningar.
Sällsynta	Allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnson syndrom och Erytema multiforme, angioödem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärta.
Mindre vanliga	Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta i bröstet.
Sällsynta	Stelhet i lederna, kostokondrit.
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Pollakisuri, nokturi
Sällsynta	Glukosuri, polyuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Menorragi.
Sällsynta	Vaginala flytningar, sexuella störningar.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Bröstmärta, trötthet.
Mindre vanliga	Bröstbesvär, influensaliknande sjukdom, feber, asteni, sjukdomskänsla.
Sällsynta	Känsla av frusenhet, cystor.
Undersökningar och provtagningar	
Vanliga	Onormala levervärden.
Sällsynta	Onormal sperma, ökad halt av C-reaktiva proteiner, minskat blodkalciumvärde.
* Frekvenserna är uppskattade från en observationsstudie genomförd efter marknadsföring	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier före marknadsföringen.

Vid överdosering ska gängse stödjande åtgärder vidtas efter behov.

Det har visat sig att vareniklin dialyseras hos patienter med terminal njurinsufficiens (se avsnitt 5.2). Erfarenhet saknas dock av dialys efter överdosering

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet; medel vid behandling av beroendetillstånd; medel vid nikotinberoende, ATC-kod: N07BA03

Verkningsmekanism

Vareniklin binds med hög affinitet och selektivitet till $\alpha 4\beta 2$ -neuronal nikotinacetylkolinreceptorer, där det verkar som partiell agonist – en substans som har både agonistisk verkan, med lägre inneboende effekt än nikotin, och antagonistisk verkan i närvaro av nikotin.

Elektrofysiologiska studier *in vitro* och neurokemiska studier *in vivo* har visat att vareniklin binds till $\alpha 4\beta 2$ -neuronal nikotinacetylkolinreceptorer och stimulerar receptormedierad aktivitet, men på en väsentligt lägre nivå än nikotin. Nikotin konkurrerar om samma bindningsställe på humana $\alpha 4\beta 2$ nAChR, där vareniklin har högre affinitet. Vareniklin kan därför effektivt blockera nikotinets förmåga att fullt ut aktivera $\alpha 4\beta 2$ -receptoreorna och det mesolimbiska dopaminsystemet, den neuronal mekanism som ligger bakom den upplevda förstärkningen och belöningen vid rökning. Vareniklin är högselektivt och binder kraftigare till $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtypen ($K_i=0.15$ nM) än till andra vanliga nikotinreceptorer ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i= 620$ nM, $\alpha 1\beta \gamma \delta$ $K_i= 3\ 400$ nM), eller till icke-nikotinreceptorer och transportörer ($K_i > 1\mu\text{M}$, utom till 5-HT₃ receptorer: $K_i=350$ nM).

Farmakodynamisk effekt

Vareniklins effekt vid rökavvänjning är en följd av vareniklins partiella agonistiska verkan vid $\alpha 4\beta 2$ -nikotinreceptorn, där dess bindning ger tillräcklig effekt för att lindra symtomen på begär och utsättning (agonistisk verkan), samtidigt som belönings- och förstärkningseffekterna av rökning reduceras genom förhindrande av nikotinets bindning till $\alpha 4\beta 2$ -receptoreorna (antagonistisk verkan).

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling för rökavvänjning har större möjligheter att lyckas om patienterna är motiverade att sluta röka och som ges ytterligare råd och stöd.

Vareniklins effekt vid rökavvänjning har visats i tre kliniska studier på kroniska cigarettroökare (≥ 10 cigaretter per dag). Två tusen sexhundra nittionio (2 619) patienter fick vareniklin 1 mg två gånger dagligen (titrerat under första veckan), 669 patienter fick bupropion 150 mg två gånger dagligen (också titrerat) och 684 patienter fick placebo.

Jämförande kliniska studier

I två identiska dubbelblinda kliniska studier av rökavvänjning jämfördes prospektivt effekten hos vareniklin (1 mg två gånger dagligen), depotberedning av bupropion (150 mg två gånger dagligen) och placebo. I dessa 52-veckorsstudier behandlades patienterna i 12 veckor, följt av 40 veckor utan behandling.

Primär endpoint i de två studierna var kolmonoxid (CO) verifierad 4 veckors kontinuerlig rökfrihet under veckorna 9-12 (4W-CQR). Primär endpoint visade på statistisk överlägsenhet för vareniklin, jämfört med bupropion och placebo.

Efter 40-veckorsfasen utan behandling var en viktig sekundär endpoint i båda studierna kontinuerlig rökfrihet (CA) vid vecka 52. CA definierades som den andel behandlade patienter som inte rökte (inte ens ett bloss) under veckorna 9-52 och som inte hade ett uppmätt kolmonoxidvärde i utandningsluften på ≥ 10 ppm.

4W-CQR (veckorna 9-12) och CA (veckorna 9-52) i studierna 1 och 2 framgår av följande tabell:

	Studie 1 (n = 1 022)		Studie 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA v. 9-52	4W CQR	CA v. 9-52
Vareniklintartrat	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-kvot Vareniklin vs placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds-kvot Vareniklin vs bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patientrapporterat röksug, utsättningssymtom och förstärkande effekter vid rökning

Ett genomgående fynd vid aktiv behandling i studierna 1 och 2 var en väsentlig minskning av röksug och abstinensbesvär hos patienter som randomiserats till behandling med vareniklin jämfört med placebo. Vareniklin minskade också väsentligt förstärkningseffekterna av rökning, vilka kan vidmakthålla rökningens beteendet hos patienter som röker under behandlingen, jämfört med placebo. Vareniklins effekt på röksug, abstinensbesvär och förstärkningseffekter av rökning uppmättes inte under långtidsuppföljningsfasen utan behandling.

Studie av underhållsbehandling efter rökstopp

Den tredje studien bedömde nyttan av underhållsbehandling med vareniklin i ytterligare 12 veckor för att upprätthålla rökfrihet. Patienterna i denna studie (n = 1 927) fick öppen behandling med vareniklin 1 mg två gånger dagligen i 12 veckor. De patienter som slutat röka senast vecka 12 randomiserades till att få antingen vareniklin (1 mg två gånger dagligen) eller placebo under ytterligare 12 veckor, vilket ger en studielängd av totalt 52 veckor.

Primär endpoint i studien var CO-verifierad, kontinuerlig rökfrihet från vecka 13 till vecka 24 i den dubbelblinda behandlingsfasen. Viktig sekundär endpoint var kontinuerlig rökfrihet (CA) från vecka 13 till vecka 52.

Denna studie visade på nyttan av en 12-veckors tilläggsbehandling med vareniklin 1 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling vid rökavvänjning, jämfört med placebo. Överlägsenheten för CA, jämfört med placebo, kvarstod till vecka 52. Huvudresultaten framgår av följande tabell:

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med vareniklin jämfört med placebo

	Vareniklin n = 602	Placebo n = 604	Skillnad (95% KI)	Odds-kvot (95% KI)
--	-------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------

CA* vecka 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* vecka 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Det finns för närvarande begränsad klinisk erfarenhet av användande av vareniklin bland den svarta befolkningen för att kunna fastställa klinisk effekt.

Flexibelt datum för rökstopp mellan vecka 1 och 5

Vareniklins effekt och säkerhet har utvärderats hos rökare som hade flexibiliteten att sluta röka mellan vecka 1 och 5 under behandlingen. I denna 24-veckors studie fick patienterna behandling under 12 veckor följt av en 12-veckors uppföljningsfas utan behandling. 4W-CQR (vecka 9-12) för vareniklin och placebo var 53,9 % respektive 19,4 % (skillnad=34,5 %, 95 % KI: 27,0 % - 42,0 %) och CA vecka 9-24 var 35,2 % (vareniklin) jämfört med 12,7 % (placebo) (skillnad=22,5 %, 95 % KI: 15,8 % - 29,1 %). Patienter som inte vill eller kan sätta ett målslutdatum inom 1-2 veckor, kan erbjudas att påbörja behandlingen och sedan välja ett eget slutdatum inom 5 veckor.

Studie på patienter som behandlades med vareniklin på nytt

Vareniklin utvärderades i en dubbelblindad, placebokontrollerad prövning med 494 patienter som tidigare hade gjort ett försök att sluta röka med vareniklin och antingen misslyckats med att sluta eller fått återfall efter behandlingen. Patienter som hade upplevt någon bekymmersam biverkning under den tidigare behandlingen uteslöts. Patienterna slumpades 1:1 till att få antingen vareniklin 1 mg två gånger dagligen (N=249) eller placebo (N=245) i 12 veckor och följdes sedan upp i upp till 40 veckor efter behandlingen. De patienter som ingick i den här studien hade tidigare tagit vareniklin för att försöka sluta röka (under en total behandlingstid på minst två veckor) minst tre månader innan de kom med i studien och hade rökt i minst fyra veckor.

De patienter som behandlades med vareniklin hade en överlägsen frekvens av CO-verifierad rökfrihet under vecka 9–12 samt under vecka 9–52 jämfört med de patienter som behandlades med placebo. Huvudresultaten framgår av följande tabell:

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med vareniklin jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Gradvis nedtrappning för att sluta röka

Vareniklin utvärderades i en 52 veckor lång dubbelblind placebokontrollerad studie med 1 510 försökspersoner som inte kunde eller inte ville sluta röka inom fyra veckor, men som ville trappa ned sin rökning gradvis under en 12-veckorsperiod innan de slutade helt. Försökspersonerna randomiserades antingen till behandling med vareniklin 1 mg två gånger dagligen (n = 760) eller placebo (n = 750) under 24 veckor och följdes upp efter behandlingen till och med vecka 52. Försökspersonerna fick instruktioner om att minska antalet cigaretter de rökte med minst 50 procent när behandlingens första fyra veckor var till ända, följt av ytterligare en 50-procentig minskning från vecka fyra till åtta i behandlingen, med målet att uppnå fullständig rökfrihet efter 12 veckor. Efter den

inledande 12 veckor långa nedtrappningsfasen fortsatte försökspersonerna med behandlingen i ytterligare 12 veckor. Försökspersonerna som behandlades med vareniklin uppvisade signifikant högre frekvens av kontinuerlig rökfrihet jämfört med placebo. Huvudresultaten framgår av följande tabell:

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med vareniklin jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Säkerhetsprofilen för vareniklin i denna studie uppvisade konsekvens med studier före marknadsintroduktion.

Patienter med kardiovaskulär sjukdom

Vareniklin utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med försökspersoner med stabil, kardiovaskulär sjukdom (annan än, eller i tillägg till, högt blodtryck) som diagnostiserats mer än 2 månader före studiestart. Försökspersonerna randomiserades till behandling med vareniklin 1 mg två gånger dagligen (n = 353) eller placebo (n = 350) under 12 veckor och följdes sedan upp under 40 veckor. 4-veckors kontinuerlig rökfrihet (CQR) för vareniklin och placebo var 47,3 % respektive 14,3 % och motsvarande för veckorna 9-52 var 19,8 % (vareniklin) jämfört med 7,4 % (placebo).

Dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser utvärderades av en blindad kommitté. Följande bedömda händelser inträffade med en frekvens ≥ 1 % i någon av behandlingsgrupperna under behandlingen (eller i 30-dagarsperioden efter behandling): icke-dödlig hjärtinfarkt (1,1 % mot 0,3 % för vareniklin respektive placebo) och sjukhusvård för angina pectoris (0,6 % vs 1,1 %). Under tiden utan behandling, upp till 52 veckor, inkluderade de bedömda händelserna behov av koronar revaskularisering (2,0 % jämfört med 0,6 %), sjukhusinläggning på grund av angina pectoris (1,7 % jämfört med 1,1 %) och ny diagnos av perifer kärlsjukdom (PVD) eller behandling av perifer kärlsjukdom (1,4 % jämfört med 0,6 %). Några av de patienter som behövde koronar revaskularisering genomgick denna behandling som en del av behandling av icke-fatal hjärtinfarkt och sjukhusvistelse för kärlkramp. Kardiovaskulär död inträffade hos 0,3 % av patienterna i vareniklin-armen och hos 0,6 % av patienterna som fick placebo under hela 52-veckorsstudien.

En metaanalys av 15 kliniska studier med ≥ 12 veckors behandling, inkluderande 7002 patienter (4190 vareniklin, 2812 placebo), utfördes för att systematiskt utvärdera den kardiovaskulära säkerheten för vareniklin. Den kliniska studien av patienter med stabil kardiovaskulär sjukdom, som beskrivits ovan, inkluderades i metaanalysen.

Den viktiga analysen av hjärtkärlsäkerheten inkluderade händelser och tidpunkt för en sammansatt endpoint för Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), vilken definierades som hjärtkärlrelaterad död, icke-fatal myokardiell infarkt och icke-fatal stroke. Dessa händelser vilka inkluderades i endpoint var bedömda av en blindad, oberoende kommitté. Sammantaget inträffade ett litet antal MACE-händelser under behandlingen i studierna som inkluderats i metaanalysen (vareniklin 7 (0,17 %); placebo 2 (0,07 %)). Dessutom inträffade ett litet antal MACE-händelser upp till 30 dagar efter behandling (vareniklin 13 (0,31 %); placebo 6 (0,21 %)).

Metaanalysen visade att exponering för vareniklin resulterade i ett riskförhållande för MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall från 0,76 till 10,55, p=0,12) hos patienter under behandling

och 1,95 (95 % konfidensintervall från 0,79 till 4,82, p=0,15) hos patienter upp till 30 dagar efter att behandlingen avslutats. Dessa är jämförbara med en uppskattad ökning av 6,5 MACE-händelser respektive 6,3 MACE-händelser per 1000 patientår av exponering. Riskförhållandet för MACE var högre hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer tillsammans med rökning jämfört med det hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer utan rökning.

Liknande resultat sågs för dödlighet oavsett orsak (vareniklin 6 (0,14 %); placebo 7 (0,25 %)) och hjärtkärlrelaterad dödlighet (vareniklin 2 (0,05 %); placebo 2 (0,07 %)) i vareniklin-armarna jämfört med placebo-armarna i metaanalysen.

Kardiovaskulär säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

Den kardiovaskulära säkerheten med vareniklin undersöktes i studien av försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom (huvudstudie, se avsnitt 5.1 – Neuropsykiatrisk säkerhet) och förlängningsstudien utan behandling, den kardiovaskulära säkerhetsstudien, som omfattade 4 595 av de 6 293 personer som avslutat huvudstudien (N=8 058), och i vilken patienterna följdes upp till och med vecka 52. Av alla försökspersoner som behandlades i huvudstudien hade 1 749 stycken (21,7 %) medelhög kardiovaskulär risk och 644 (8,0 %) hög kardiovaskulär risk, enligt Framingham-poäng.

Primär kardiovaskulär endpoint var tid till allvarlig kardiovaskulär biverkning (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), definierat som kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke under behandlingen. Dödsfall och kardiovaskulära händelser bedömdes av en blindad, oberoende kommitté.

Följande tabell visar incidensen för MACE och riskkvoter jämfört med placebo för samtliga behandlingsgrupper under behandling, samt sammantaget för behandling plus 30 dagar och fram till studiens slut.

	Vareniklin N=2 016	Bupropion N=2 006	NRT N=2 022	Placebo N=2 014
<i>Under behandling</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Riskkvot (95 % KI) vs placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Under behandling plus 30 dagar</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Riskkvot (95 % KI) vs placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<i>Till studiens slut</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Riskkvot (95 % KI) vs placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Användning av vareniklin, bupropion och NRT hade inget samband med ökad risk för kardiovaskulära biverkningar hos rökare som behandlades i upp till 12 veckor och som följdes i upp till 1 år, i jämförelse med placebo. På grund av det relativt låga antalet totala händelser kan ett samband dock inte helt uteslutas.

Patienter med mild till måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Effekt och säkerhet av vareniklin (1 mg två gånger dagligen) vid rökavvänjning hos patienter med mild till måttlig KOL har visats i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk prövning. I denna 52-veckors studie behandlades patienterna i 12 veckor, följt av 40 veckor utan behandling. Primär endpoint i studien var kolmonoxid (CO) verifierad, 4 veckors kontinuerlig rökfrihet (4W-CQR) under veckorna 9-12 och en viktig sekundär endpoint var kontinuerlig rökfrihet under veckorna 9-52. Säkerhetsprofilen för vareniklin, var jämförbar med den som rapporterats i andra studier i den allmänna befolkningen, inklusive pulmonell säkerhet.

Resultaten för 4W-CQR (veckorna 9-12) och CA (veckorna 9-52) i studien visas i följande tabell:

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

Studie hos patienter med tidigare egentlig depression

Effekten av vareniklin bekräftades i en randomiserad placebokontrollerad studie på 525 patienter som haft egentlig depression under de senaste 2 åren eller under pågående stabil behandling. Användningsfrekvensen i denna population var liknande den som rapporterats i den generella populationen. Fortsatt frekvens rökfrihet mellan veckorna 9-12 var 35,9 % i vareniklingruppen vs 15,6 % i placebogruppen (OR 3,35 (95 % KI 2,16-5,21)) och mellan veckorna 9-52 var 20,3 % i vareniklingruppen vs 10,4 % i placebogruppen (OR 2,36 (95 % KI 1,40-3,98)). De vanligaste biverkningarna (≥ 10 %) hos patienter som tog vareniklin var illamående (27,0 % vs 10,4 % för placebo), huvudvärk (16,8 % vs 11,2 %), onormala drömmar (11,3 % vs 8,2 %), insomni (10,9 % vs 4,8 %) och irritabilitet (10,9 % vs 8,2 %). Psykiatriska skalor visade ingen skillnad mellan vareniklingruppen och placebogruppen och ingen sammantagen försämring av depression, eller andra psykiska symtom, under studien i någon av behandlingsgrupperna.

Studie hos patienter med stabil schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom

Vareniklins säkerhet och tolerabilitet utvärderades i en dubbelblind studie hos 128 rökare med stabil schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom, med antipsykotisk medicinering, randomiserade 2:1 till behandling med vareniklin (1 mg 2 gånger dagligen) eller placebo i 12 veckor och därefter 12 veckors uppföljning utan medicinering.

De vanligaste biverkningarna hos patienter som fått vareniklin var illamående (23,8 % jämfört med 14,0 % för placebo), huvudvärk (10,7 % jämfört med 18,6 % för placebo) samt kräkning (10,7 % jämfört med 9,3 % för placebo).

Bland rapporterade neuropsykiatriska biverkningar var sömnlöshet den enda biverkningen som i någon behandlingsgrupp rapporterades av ≥ 5 % av patienterna som hade en högre frekvens i vareniklingruppen än i placebogruppen (9,5 % jämfört med 4,7 %).

Sammantaget sågs ingen försämring, mätt med psykiatriska skalor, av schizofreni i någon av behandlingsgrupperna och det sågs inga allmänna förändringar av extrapyramidala symtom. I vareniklingruppen var det, jämfört med placebo, en större andel patienter som rapporterade suicidtankar eller suicidbeteende före inkluderingen i studien (livshistoria) och efter avslutad aktiv behandlingsperiod (dag 33 till 85 efter sista dosintag). Under den aktiva behandlingsperioden var incidensen suicidrelaterade händelser densamma hos vareniklinbehandlade och placebobehandlade patienter (11 % respektive 9,3 %). Andelen patienter med suicidrelaterade händelser under den aktiva behandlingsfasen jämfört med post-behandlingsfasen var oförändrad i vareniklingruppen; i placebogruppen var denna andel lägre i post-behandlingsfasen. Även om det inte rapporterades några genomförda självmord, förekom ett suicidförsök hos en vareniklinbehandlad patient vars tidigare sjukhistoria innehöll flertalet liknande försök. De begränsade data från denna enskilda rökavvänjningsstudie är inte tillräckliga för att dra definitiva slutsatser angående säkerheten hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom.

Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

Vareniklin undersöktes i en randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll och placebokontroll där försökspersoner med tidigare psykisk sjukdom (psykiatrisk kohort, n=4 074) och försökspersoner utan tidigare psykisk sjukdom (icke-psykiatrisk kohort, n=3 984) deltog. Försökspersonerna var i åldern 18–75 år, rökte minst 10 cigaretter per dag och randomiserades 1:1:1:1 till vareniklin 1 mg två gånger dagligen, bupropion SR 150 mg två gånger dagligen, nikotinplåster (NRT) 21 mg/dag med

nedtrappning eller placebo under en behandlingsperiod om 12 veckor. Därefter följde 12 veckors uppföljning.

Primär säkerhets-endpoint var en sammansättning av följande neuropsykiatriska biverkningar: allvarliga fall av ångest, depression, onormala känslor, känslor av fientlighet, och/eller måttliga/svåra fall av agitation, aggression, vanföreställningar, hallucinationer, mordtankar, mani, panik, paranoia, psykos, självmordstankar, självmordsbeteende eller fullbordat självmord.

I följande tabell visas frekvensen för den sammansatta primära endpointen avseende neuropsykiatriska biverkningar indelad per behandlingsgrupp samt riskdifferenser (RD) (95 % KI) jämfört med placebo i den **icke-psykiatriska kohorten**.

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

	<u>Icke-psykiatrisk kohort</u> <u>N=3 984</u>			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Antal behandlade patienter	990	989	1 006	999
Sammansatt primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % KI) vs placebo	<u>-1,28</u> <u>(-2,40; -0,15)</u>	<u>-0,08</u> <u>(-1,37; 1,21)</u>	<u>-0,21</u> <u>(-1,54; 1,12)</u>	
Sammansatt endpoint avseende allvarliga neuropsyk. biverkningar n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=nikotinplåster

Frekvensen för den sammansatta endpointen var låg i alla behandlingsgrupperna, och var densamma eller lägre för var och en av de aktiva behandlingarna i jämförelse med placebo. Användning av vareniklin, bupropion och NRT i den icke-psykiatriska kohorten hade inget samband med en signifikant ökad risk för neuropsykiatriska biverkningar i den sammansatta endpointen i jämförelse med placebo (95 % KI var noll eller lägre).

Procentandelen försökspersoner med självmordsförsök och/eller självmordsbeteende baserat på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var jämförbar i vareniklin- och placebogrupperna under behandlingen och under uppföljningstiden utan behandling, vilket visas i nedanstående tabell:

	<u>Icke-psykiatrisk kohort</u> <u>N=3 984</u>			
	<u>Vareniklin</u> <u>N=990</u> <u>n (%)</u>	<u>Bupropion</u> <u>N=989</u> <u>n (%)</u>	<u>NRT</u> <u>N=1 006</u> <u>n (%)</u>	<u>Placebo</u> <u>N=999</u> <u>n (%)</u>
<u>Under behandling</u>				
Antal undersökta	988	983	996	995
Självmordsbeteende och/eller självmordstankar	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Självmordsbeteende	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Självmordstankar	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<u>Under uppföljning</u>				
Antal undersökta	807	816	800	805

	<u>Icke-psykiatrisk kohort</u>			
	<u>N=3 984</u>			
	<u>Vareniklin</u> <u>N=990</u> <u>n (%)</u>	<u>Bupropion</u> <u>N=989</u> <u>n (%)</u>	<u>NRT</u> <u>N=1 006</u> <u>n (%)</u>	<u>Placebo</u> <u>N=999</u> <u>n (%)</u>
Självmondsbeteende och/eller självmondstankar	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Självmondsbeteende	0	1 (0,1)	0	0
Självmondstankar	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=nikotinplåster

Ett fall av fullbordat självmond inträffade under behandlingstiden hos en försöksperson som behandlades med placebo i den icke-psykiatriska kohorten.

I följande tabell visas frekvensen för den sammansatta primära endpointen avseende neuropsykiatriska biverkningar indelad per behandlingsgrupp samt riskdifferenser (RD) (95 % KI) jämfört med placebo i den **psykiatriska kohorten**. De enskilda komponenterna i endpointen redovisas också.

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

	<u>Psykiatrisk kohort</u>			
	<u>N=4 074</u>			
	<u>Vareniklin</u>	<u>Bupropion</u>	<u>NRT</u>	<u>Placebo</u>
Antal behandlade patienter	1 026	1 017	1 016	1 015
Sammansatt primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar 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)	
Komponenter i primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar (%):				
Ängest ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Onormala känslor ^a	0	1 (0,1)	0	0
Fientlighet ^a	0	0	0	0
Agitation ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vanföreställningar ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinationer ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordtankar ^b	0	0	0	0
Mani ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykos ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Självmondsbeteende ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Självmondstankar ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullbordat självmond ^b	0	0	0	0
Sammansatt endpoint avseende allvarliga neuropsyk. biverkningar n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aBiverkningsgrad = svår; ^bBiverkningsgrad = medelsvår och svår; NRT = nikotinplåster

Fler biverkningar rapporterades hos patienter i den psykiatriska kohorten än i den icke-psykiatriska kohorten i de olika behandlingsgrupperna och antalet händelser för den sammansatta endpointen var högre för alla de aktiva behandlingarna än för placebo. Användning av vareniklin, bupropion och NRT i den psykiatriska kohorten hade dock inget samband med en signifikant ökad risk för neuropsykiatriska biverkningar i den sammansatta endpointen i jämförelse med placebo (95 % KI inkluderade noll).

I den psykiatriska kohorten var procentandelen försökspersoner med självmordsförsök och/eller självmordsbeteende baserat på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) jämförbar i vareniklin- och placebogrupperna under behandlingen och under uppföljningstiden utan behandling, vilket visas i nedanstående tabell:

	Psykiatrisk kohort N=4 074			
	Vareniklin N=1 026 n (%)	Bupropion N=1 017 n (%)	NRT N=1 016 n (%)	Placebo N=1 015 n (%)
Under behandling				
Antal undersökta	1 017	1 012	1 006	1 006
Självmordsbeteende och/eller självmordstankar	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Självmordsbeteende	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Självmordstankar	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Under uppföljning				
Antal undersökta	833	836	824	791
Självmordsbeteende och/eller självmordstankar	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Självmordsbeteende	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Självmordstankar	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=nikotinplåster

Inga fullbordade självmord rapporterades i den psykiatriska kohorten.

De vanligaste biverkningarna hos försökspersoner som behandlades med vareniklin i denna studie var jämförbara med dem som rapporterats i studier före marknadsintroduktionen.

I båda kohorterna uppvisade de försökspersoner som behandlades med vareniklin statistiskt bättre resultat avseende CO-bekräftat rökstopp under vecka 9–12 och 9–24 jämfört med försökspersoner som behandlades med bupropion, nikotinplåster och placebo (se nedanstående tabell).

De viktigaste effektresultaten sammanfattas i nedanstående tabell:

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropion	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
NRT	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Placebo	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % KI), p-värde		
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	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropion	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
NRT	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Placebo	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % KI), p-värde		
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 rökfrihet; KI = konfidensintervall; NRT = nikotinplåster

Metaanalyser och observationsstudier av neuropsykiatrisk säkerhet

Analyser av data från kliniska prövningar visade inga belägg för ökad risk för allvarliga neuropsykiatriska händelser med vareniklin jämfört med placebo. Vidare har oberoende observerande studier inte gett stöd för en ökad risk för allvarliga neuropsykiatriska händelser hos patienter som behandlas med vareniklin jämfört med patienter som förskrivits nikotinersättningsterapi (NRT) eller bupropion.

Utsättande av behandling

Utsättningsfrekvens på grund av biverkningar var 11,4 % för vareniklin, jämfört med 9,7 % för placebo. I denna grupp var utsättningsfrekvensen för de vanligaste biverkningarna hos patienter behandlade med vareniklin följande: illamående (2,7 % vs 0,6 % för placebo), huvudvärk (0,6 % vs 1,0 % för placebo), insomni (1,3 % vs 1,2 % för placebo) och onormala drömmar (0,2 % vs 0,2 % för placebo).

Analyser av kliniska prövningar

En metaanalys av 5 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar som omfattade 1 907 patienter (1 130 vareniklin, 777 placebo) genomfördes för att utvärdera självmordstankar och självmordsbeteende som rapporterades med Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denna metaanalys inkluderade en prövning (N=127) på patienter med schizofreni eller schizoaftaktiv sjukdom och en annan prövning (N=525) på patienter med depression i anamnesen. Resultaten visade ingen ökning av incidensen av självmordstankar och/eller självmordsbeteende hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo, vilket framgår av nedanstående tabell. Av de 55 patienter som rapporterade självmordstankar eller självmordsbeteende var 48 (24 vareniklin, 24 placebo) från de två prövningarna som rekryterade patienter med schizofreni/schizoaftaktiv sjukdom eller depression i anamnesen. Få patienter rapporterade sådana händelser i de andra tre prövningarna (4 vareniklin, 3 placebo).

Antal patienter och riskförhållande för självmordstankar och/eller självmordsbeteende som rapporterats på C-SSRS från en metaanalys av 5 kliniska prövningar som jämförde vareniklin med placebo:

	Vareniklin (N=1130)	Placebo (N=777)
Patienter med självmordstankar och/eller självmordsbeteende* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)

Patientår av exponering	325	217
Risikkvot # (RR; 95 % KI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Av dessa rapporterade en patient i varje behandlingsgren självmordsbeteende

** Patienter med händelser upp till 30 dagar efter behandling; % är inte viktat efter studie

#RR incidensfrekvens per 100 patientår

En metaanalys av 18 dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar genomfördes för att utvärdera den neuropsykiatriska säkerheten för vareniklin. Dessa prövningar inkluderade de 5 prövningar som beskrivs ovan som använde C-SSRS, samt sammanlagt 8 521 patienter (5 072 vareniklin, 3 449 placebo), av vilka vissa hade psykiatriska tillstånd. Resultaten visade en liknande incidens av kombinerade neuropsykiatriska biverkningar, andra än sömnstörningar, hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo, med ett riskförhållande (RR) på 1,01 (95 % KI: 0,89–1,15). Poolade data från dessa 18 prövningar visade en liknande incidensfrekvens för enskilda kategorier av psykiatriska händelser hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo. I nedanstående tabell beskrivs de oftast (≥ 1 %) rapporterade biverkningskategorierna rörande psykiatrisk säkerhet, andra än sömnproblem och sömnstörningar.

Psykiatriska biverkningar som förekom hos ≥ 1 % av patienterna från poolade data från 18 kliniska prövningar:

	Vareniklin (N=5072)	Placebo (N=3449)
Ångestsymptom	253 (5,0)	206 (6,0)
Nedstämdhet	179 (3,5)	108 (3,1)
Nedstämdhet NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = Not Elsewhere Classified (ej klassificerat på annan plats)

Andelarna (procentenheter) motsvarar antalet patienter som rapporterat biverkningen

Observationsstudier

Fyra observationsstudier, var och en omfattande 10 000 till 30 000 användare av vareniklin i justerade analyser, jämförde risken för allvarliga neuropsykiatriska händelser, inklusive neuropsykiatriska sjukhusinläggningar och dödliga eller icke-dödliga självskador, hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som förskrivits NRT eller bupropion. Samtliga studier var retrospektiva kohortstudier och omfattande patienter med och utan psykiatrisk historik. Samtliga studier använde statistiska metoder för att kontrollera förväxlingsfaktorer, inklusive preferens för förskrivning av vareniklin till friskare patienter, även om det finns en risk för att förväxlingsfaktorer fortfarande kvarstår.

Två av dessa studier fann ingen skillnad i risken för neuropsykiatriska sjukhusinläggningar mellan användare av vareniklin och nikotinplåster (riskkvot [RR] 1,14; 95 % konfidensintervall [KI] : 0,56–2,34 i den första studien och 0,76, 95 % KI 0,40–1,46 i den andra studien). Möjligheten att upptäcka skillnader mellan dessa båda studier var begränsad. Den tredje studien rapporterade ingen skillnad i risken för psykiatriska biverkningar som diagnostiserats under ett besök på akutmottagning eller sjukhusinläggning mellan vareniklinanvändare och bupropionanvändare (RR 0,85, 95 % KI 0,55–1,30). Baserat på rapporter efter marknadsintroduktionen kan bupropion vara förknippat med neuropsykiatriska biverkningar.

Den fjärde studien gav inga belägg för högre risk för dödlig eller icke-dödlig självskada (RR 0,88, 95 % KI: 0,52–1,49) hos patienter som förskrivits vareniklin jämfört med patienter som förskrivits NRT. Förekomsten av upptäckta självmord var liten under tre månader efter att patienterna börjat med läkemedelsbehandlingen (två fall bland 31 260 vareniklinanvändare och sex fall bland 81 545 NRT-användare).

Kohortstudie vid graviditet

I en populationsbaserad kohortstudie jämfördes spädbarn som exponerats för vareniklin in utero (N=335) med spädbarn till mödrar som rökte under graviditeten (N=78 412) och spädbarn till mödrar som var icke-rökare (N=806 438). I den här studien var frekvensen av följande händelser lägre hos spädbarn som exponerats för vareniklin in utero än hos spädbarn till mödrar som rökte under graviditeten: medfödda missbildningar (3,6 % respektive 4,3 %), dödfödselar (0,3 % respektive 0,5 %), för tidig födsel (7,5 % respektive 7,9 %), litet barn för gestationsåldern (12,5 % respektive 17,1 %) samt för tidig fostervattenavgång (3,6 % respektive 5,4 %).

Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för vareniklin har undersökts i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie på 312 patienter i åldern 12 till 19 år, som rökte i genomsnitt minst 5 cigaretter per dag under de 30 dagarna som föregick rekryteringen och som hade minst 4 poäng på Fagerströmskalan för nikotinberoende. Patienterna delades in efter ålder (12-16 år och 17-19 år) och kroppsvikt (≤ 55 kg och >55 kg). Efter två veckors titrering fick de patienter som randomiserats till vareniklin och som vägde >55 kg 1 mg två gånger dagligen (högdosgrupp) eller 0,5 mg två gånger dagligen (lågdosgrupp), medan patienterna som vägde ≤ 55 kg fick 0,5 mg två gånger dagligen (högdosgrupp) eller 0,5 mg en gång dagligen (lågdosgrupp). Behandlingen pågick i 12 veckor och följdes sedan av 40 veckor utan behandling, parallellt med åldersanpassad rådgivning under hela studien.

Följande tabell med data från den ovan beskrivna pediatrika studien visar en jämförelse av frekvensen kontinuerlig rökfrihet (Continuous Abstinence Rate, CAR) vecka 9-12, bekräftat genom analys av kotinin i urinen, för hela analysgruppen i studiepopulationen och för populationen i åldern 12-17 år.

CAR 9-12 (%)	Totalt n/N (%)	12-17-åringar n/N (%)
Högdos-vareniklin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Lågdos-vareniklin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Behandlingsjämförelser	Oddskvot för CAR 9-12 (95 % KI) [p-värde]	
Högdos-vareniklin vs placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lågdos-vareniklin vs placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

* Detta p-värde betraktas inte som statistiskt signifikant. Enligt förspecificerade statistiska testprocedurer avbröts testet när jämförelsen mellan högdos-vareniklin och placebobehandling för hela studien inte uppnådde statistisk signifikans.

KI=konfidensintervall; N=antal deltagare som randomiserats; n=antal deltagare som, vid varje besök från vecka 9 till och med 12, uppgav att de inte hade rökt och inte använt några andra nikotinnehållande produkter sedan det senaste studiebesöket/senaste kontakten (på checklista för nikotinanvändning) och som vid samtliga dessa besök bekräftades ha slutat röka baserat på test av kotinin i urinen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer av vareniklin uppträder vanligen inom 3-4 timmar efter peroral administrering. Efter upprepade perorala doser till friska frivilliga uppnåddes steady-state inom 4 dagar. Absorptionen är praktiskt taget fullständig efter peroral administrering och den systemiska tillgängligheten är hög. Vareniklins perorala biotillgänglighet påverkas inte av föda eller av tidpunkten för intaget.

Distribution

Vareniklin distribueras ut i vävnaderna, inklusive hjärnan. Distributionsvolym var i genomsnitt 415 liter (% CV = 50) vid steady state. Vareniklins plasmaproteinbindning är låg (≤ 20 %) och oberoende av både ålder och njurfunktion. Hos gnagare överförs vareniklin till placenta och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Vareniklin genomgår minimal metabolism med 92 % utsöndrat oförändrat i urinen och mindre än 10 % utsöndrat som metaboliter. Bland mindre metaboliter i urinen återfinns vareniklin-N-karbamoylglukuronid och hydroxivareniklin. I omloppet utgör vareniklin 91 % av läkemedelsrelaterat material. Bland mindre, cirkulerande metaboliter återfinns vareniklin-N-karbamoylglukuronid och N-glukosylvareniklin.

In vitro-studier visar att vareniklin inte hämmar cytokrom P450-enzym (IC₅₀ > 6 400 ng/ml). De P450-enzym som testades avseende hämning var: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4/5. *In vitro*-studier av humana hepatocyter har också visat att vareniklin inte inducerar aktiviteten hos cytokrom P450-enzymerna 1A2 och 3A4. Därför torde vareniklin inte förändra farmakokinetiken av substanser som primärt metaboliseras av cytokrom P450-enzym.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för vareniklin är cirka 24 timmar. Renal eliminering av vareniklin sker primärt genom glomerulär filtrering samt aktiv tubulär sekretion via den organiska katjontransportören, OCT2 (se avsnitt 4.5).

Linjäritet/icke-linjäritet

Vareniklin uppvisar linjär kinetik när det ges som engångsdos (0,1-3 mg) eller i upprepade doser (1-3 mg dagligen).

Farmakokinetik hos särskilda patientpopulationer

Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i vareniklins farmakokinetik på grund av ålder, ras, kön, grad av rökning eller samtidig användning av andra läkemedel. Detta har visats i specifika farmakokinetiska studier och i populations-farmakokinetiska analyser.

Nedsatt leverfunktion

På grund av frånvaron av väsentlig levermetabolism, ska vareniklins farmakokinetik vara opåverkad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Vareniklins farmakokinetik var oförändrad hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance mellan > 50 ml/minut och ≤ 80 ml/minut). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance mellan ≥ 30 ml/minut och ≤ 50 ml/minut), ökade exponeringen av vareniklin 1,5-faldigt, jämfört med patienter med normal njurfunktion (uppskattat kreatininclearance > 80 ml/minut). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance < 30 ml/minut), ökade exponeringen av vareniklin 2,1-faldigt. Hos patienter med terminal njurinsufficiens (ESRD), eliminerades vareniklin effektivt genom hemodialys (se avsnitt 4.2).

Äldre

Vareniklins farmakokinetik hos äldre patienter (65-75 år) med normal njurfunktion är likartad den hos yngre vuxna patienter (se avsnitt 4.2). För äldre patienter med reducerad njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Pediatrisk population

Vareniklins endos- och flerdosfarmakokinetik har undersökts hos pediatriska patienter i åldern 12 t.o.m. 17 år och var ungefär dosproportionerlig över det studerade dagliga dosintervallet, 0,5 mg-2 mg. Systemisk exponering vid steady state hos ungdomar med kroppsvikt > 55 kg, utvärderat som AUC (0-24), var jämförbar med den som noterats vid samma doser i den vuxna populationen. När 0,5 mg

gavs två gånger dagligen var genomsnittlig daglig exponering för vareniklin vid steady state högre (ca. 40 %) hos ungdomar med kroppsvikt ≤ 55 kg jämfört med vad som noterats i den vuxna populationen. Vareniklin rekommenderas inte för behandling av pediatrika patienter eftersom effekt inte har visats i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, fertilitet och utveckling av embryo eller foster visade inte några särskilda risker för människa. Hos hanråttor som fick vareniklin i 2 år sågs en dosrelaterad ökning i incidensen av hibernoma (tumör i det bruna fettet). Hos avkomman till dräktiga råttor som behandlats med vareniklin sågs en minskning i fertiliteten och ökad hörselreaktion vid skrämsel (se avsnitt 4.6). Dessa effekter sågs endast vid exponering som ansågs ligga väl över den högsta exponeringen hos människa, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning. Icke kliniska data indikerar att vareniklin har vanebildande egenskaper men med lägre potens än nikotin. I kliniska studier på människa har vareniklin visat låg missbrukspotential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kalciumvätefosfat

Magnesiumstearat

Filmdragering

HPMC 2910/ Hypromellos 6 mPas

Hydroxipropylcellulosa

Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av OPA/ Aluminium/ PVC-blister med aluminiumfolie innehållande 28, 56, 112 och 140 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 65971

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-09-05
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-05