1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Varenicline Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Varenicline Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Varenicline Viatris 0,5 mg + 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg:aa varenikliinia.
Yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg:aa varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Varenicline Viatris 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 6,1 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M 33” ja jonka toinen puoli on sileä.

Varenicline Viatris 1 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselimainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, joka on kooltaan noin 10,2 mm x 5,2 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M 34” ja jonka toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varenicline Viatris on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. Varenikliinin käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1). Varenikliinihoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi varenikliiniannostuksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain varenikliinin avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana

ja lopettaa tupakointi tämän hoitojakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa varenikliinin käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman varenikliinihoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä varenikliinin avulla (ks. kohta 5.1).

Jos varenikliinin haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi pienentää tilapäisesti tai pysyvästi 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakan vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät
Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), varenikliinin suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus varenikliinihoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten varenikliinia ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Varenikliinia ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa
Varenicline Viatris otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera.
Varenicline Viatris -valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus
Tupakasta vieroitus varenikliinilla tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet
Varenikliinin markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin varenikliinin avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta, psykoosia, mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakan vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatrisista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntynyttä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka – *Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut*).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayritys, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkärien on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrisia oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet
Tupakoinnin lopettamiseen joko lääkehoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

Varenikliinin tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrisia haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykkinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset
Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia varenikliinilla hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. Varenikliinia on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen
Varenikliinihoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntynyttä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. Varenikliinia määräävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat
Varenikliinia käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän-verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysreaktiot
Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ienten), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärinhoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot
Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Tietoa apuaineista
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella varenikliinilla ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. Varenikliinin tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä varenikliiniannosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini
Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini
Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieneni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini
Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini
Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi
Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä

myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakan vieroitushoitojen kanssa
Bupropioni
Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito
Kun varenikliinia annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

Varenikliinin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakan vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Kohtalaisen laajat tiedot eivät viittaa siihen, että varenikliinilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta (ks. kohta 5.1).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai varenikliinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja varenikliinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys
Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Varenikliinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Varenikliini voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehotetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykyynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. Varenikliinitutkimusten tutkimusasetelmia tai analyyseja ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin, ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille

tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista
Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän varenikliinilla kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100) ja harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutus**
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuolivietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tuntematon	Lyhytaikainen tajuttomuus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaittoisuus, kyynelnesteen lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
	nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liikahikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalinen kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaisuus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsaat kuukautiset
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairaudentunne
Harvinaiset	Palelu, kysta
Tutkimukset	
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* Esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliinin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysista yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi
Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliinin α4β2-nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina – sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliinin α4β2-nikotiinireseptoriin ja stimuloi reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliinin α4β2-nikotiinireseptoriin, johon varenikliinin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliinin α4β2-nikotiinireseptoreita ja mesolimbistä dopamiinijärjestelmää. Mesolimbinen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin α4β2-reseptorialatyyppiin (Ki = 0,15 nM) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3 400 nM) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin (Ki > 1 µM, lukuun ottamatta 5-HT3-reseptoreita: Ki = 350 nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset
Varenikliinin teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen α4β2-nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen α4β2-nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä α4β2-nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus
Tupakan vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

Varenikliinin teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk varenikliinia (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset
Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti varenikliinin (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidoton seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. Varenikliini oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut > 10 ppm. Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		**Tutkimus 2 (n = 1 023)**	
	4W CQR	**CA vk 9–52**	**4W CQR**	**CA vk 9–52**
Varenikliini	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio) varenikliini vs. lumelääke	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
OR-luku (Odds ratio) varenikliini vs. bupropioni	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmissa tutkimuksissa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita varenikliiniryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna varenikliini vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttäytymistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä
Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon varenikliinijatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk varenikliinia 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko varenikliinia (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen kaksoissokkovaiheessa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon varenikliinijatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; varenikliinin paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	Varenikliini n = 602	**Lumelääke n = 604**	**Ero (95 % CI)**	**OR-luku, Odds ratio (95 % CI)**
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6.9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset varenikliinin käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.–5. viikolla
Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.–5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitojakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidoton seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9–12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % – 42,0 %). Viikoilla 9–24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % – 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.–2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus varenikliinia uusintahoitona saaneilla potilailla
Varenikliinia arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin varenikliinin avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan haittatapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet varenikliinia aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

Varenikliinilla hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	Varenikliini n = 249	**Lumelääke n = 245**	**OR-luku (95 %:n CI), p-arvo**
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p < 0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p < 0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain
Varenikliinia arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan varenikliinia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen

viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli varenikliinilla hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	Varenikliini n = 760	**Lumelääke n = 750**	**OR-luku (95 %:n CI), p-arvo**
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p < 0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p < 0,0001

Varenikliinin turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus
Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan varenikliinia 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs. 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai 30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (varenikliiniryhmässä 1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasitusrintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasitusrintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasitusrintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % varenikliinihoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

Varenikliinin kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai varenikliinia, 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätetapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätetapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (varenikliini 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (varenikliini 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %).

Meta-analyysi osoitti, että varenikliinialtistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76–10,55, p = 0,12) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79–4,82, p = 0,15) 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6,3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhde oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (varenikliini 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän-verisuonisairauksiin (varenikliini 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat varenikliinihoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut
Varenikliinin kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 – *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määritelty kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitiheyssuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	Varenikliini N = 2 016	**Bupropioni N = 2 006**	**Nikotiini-korvaushoito N = 2 022**	**Lumelääke N = 2 014**
Hoidon aikana				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta- tapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Hoidon aikana + 30 päivää				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta- tapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	

	Varenikliini N = 2 016	**Bupropioni N = 2 006**	**Nikotiini-korvaushoito N = 2 022**	**Lumelääke N = 2 014**
Tutkimuksen lopussa				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta- tapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Varenikliinin, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoahtaumatauti (COPD)
Varenikliinin (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoahtaumatauti, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitojakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidoton seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien. Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	**CA, vkot 9–52**
Varenikliini (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio) (varenikliini vs. lumelääke)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla
Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin yleisväestössä. Viikkoina 9–12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi tupakoimattomina kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhde OR 3,35; 95 % CI 2,16–5,21) ja viikkoina 9–52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40–3,98). Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavilla
Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista

neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia. Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha- ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitojakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitojakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamista selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut
Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psyykkinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N = 4 074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N = 3 984). 18–75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääkemuoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitolaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitojakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio, aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoinen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna **ei-psykiatrisessa kohortissa**.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti N = 3 984			
	Varenikliini	**Bupropioni**	**NRT**	**Lumelääke**
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1 006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen haittatapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) -asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrinen kohortti N = 3 984			
	Varenikliini N = 990 n (%)	**Bupropioni N = 989 n (%)**	**NRT N = 1 006 n (%)**	**Lumelääke N = 999 n (%)**
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna **psykiatrisessa kohortissa**. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N = 4 074			
	Varenikliini	**Bupropioni**	**NRT**	**Lumelääke**
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1 026	1 017	1 016	1 015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus[a]	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo[a]	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys[a]	0	0	0	0
Agitaatio[b]	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset[b]	0	0	0	0
Mania[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus[b]	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha[b]	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

[a]Aste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; [b]Aste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) -asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti N = 4 074			
	Varenikliini N = 1 026 n (%)	**Bupropioni N = 1 017 n (%)**	**NRT N = 1 016 n (%)**	**Lumelääke N = 1 015 n (%)**
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1 017	1 012	1 006	1 006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut.

Molemmissa kohorteissa varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9–12 ja 9–24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	**Psykiatrinen kohortti**
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
NRT	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20–5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56–4,11), P < 0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80–2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46–2,39), P < 0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83–2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56–2,55), P < 0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46–2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41–2,14), P < 0,0001
Varenikliini 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 (%)		
Varenikliini	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
NRT	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33–3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90–3,29), P < 0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54–2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33–2,36), P < 0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51–2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24–2,20), P = 0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20–1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11–1,79), P = 0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23–1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19–1,93), P = 0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset
Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen
Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat: pahoinvointi (2,7 % vs. 0,6 % lumelääke), päänsärky (0, % vs. 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs. 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs. 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit:

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1 907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) -asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaffektiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analyysissa, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertailleen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	**Lumelääke** (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde # (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.
** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttiarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.
# Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi 18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriöitä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89–1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin (≥ 1 %) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriöitä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	**Lumelääke (N = 3 449)**
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset:

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjästä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrinen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisia kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatrisen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56–2,34, ja toisen tutkimuksen riskitiheyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen. Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen haittatapahtumien riskissä (riskitiheyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55–1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitiheyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52–1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkehoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus:

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin varenikliinille sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412) ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa varenikliinille sikiöaikanaan

altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden kestoon nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat
Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatrisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

CA 9–12 (%)	**Kaikki** **n/N (%)**	**12–17-vuotiaat** **n/N (%)**
Suuri varenikliiniannos	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Pieni varenikliiniannos	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Lumelääke	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Hoitovertailut	**OR-luku (Odds ratio) CA 9–12 (95 % CI) [p-arvo]**	
Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke	1,18 (0,59–2,37) [0,6337]	1,13 (0,50–2,56) [0,7753]
Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke	1,73 (0,88–3,39) [0,1114]	2,28 (1,06–4,89) [0,0347]*

** Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitsevänä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenettelyt lopettivat testauksen sen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.*
CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiinin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen
Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (≤ 20 %) ja riippumatonta potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio
Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyliglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä (IC_{50} > 6 400 ng/ml). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio
Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus
Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispotilasryhmillä
Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta
Varenikliini ei metaboloidu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta
Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailla, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysilla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät
Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat
Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12–17-vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5–2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$-arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. Varenikliinia ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernooman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Ei-kliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:
Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
HPMC 2910 / hypromelloosi (6 mPas)
Hydroksipropyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 mg: Alumiinikalvolla suojatuissa läpipainopakkauksissa (OPA/alumiini/PVC) on yhteensä 28 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia.

1 mg: Alumiinikalvolla suojatuissa läpipainopakkauksissa (OPA/alumiini/PVC) on yhteensä 28, 56, 112 tai 140 kalvopäällysteistä tablettia.

0,5 mg + 1 mg. Hoidon aloituspakkaus. Ulkopakkauksen sisältö:
- Alumiinikalvolla suojatuissa läpipainopakkauksissa (OPA/alumiini/PVC) on yhteensä 25 kalvopäällysteistä tablettia seuraavasti:
    - yhdessä sisäpakkauksessa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja toisessa sisäpakkauksessa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.
- Alumiinikalvolla suojatuissa läpipainopakkauksissa (OPA/alumiini/PVC) on yhteensä 53 kalvopäällysteistä tablettia seuraavasti:
    - yhdessä sisäpakkauksessa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, toisessa sisäpakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä

tablettia, ja kolmannessa sisäpakkauksessa on kaksi läpipainopakkausta, joista kummassakin on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia; TAI
- yhdessä sisäpakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja toisessa sisäpakkauksessa on kolme läpipainopakkausta, joista jokaisessa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

- Alumiinikalvolla suojatussa läpipainopakkauksessa (OPA/alumiini/PVC) on 165 kalvopäällysteistä tablettia seuraavasti:
  - yhdessä sisäpakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, toisessa sisäpakkauksessa yksi läpipainopakkaus, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, kolmannessa sisäpakkauksessa on kaksi läpipainopakkausta, joista kummassakin on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, neljännessä sisäpakkauksessa on neljä läpipainopakkausta, joista jokaisessa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja viidennessä sisäpakkauksessa on neljä läpipainopakkausta, joista jokaisessa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia; TAI
  - yhdessä sisäpakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja toisessa sisäpakkauksessa on 11 läpipainopakkausta, joista jokaisessa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,5 mg: 43532
1,0 mg: 43533
0,5 mg + 1,0 mg: 43534

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.07.2025

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Varenicline Viatris 0,5 mg filmdragerade tabletter
Varenicline Viatris 1 mg filmdragerade tabletter
Varenicline Viatris 0,5 mg + 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg vareniklin (som tartrat).
Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 1 mg vareniklin (som tartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Varenicline Viatris 0,5 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter som är cirka 6,1 mm i diameter. De är märkta med ”M 33” på ena sidan och släta på andra sidan.

Varenicline Viatris 1 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter som är cirka 10,2 mm × 5,2 mm. De är märkta med ”M 34” på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varenicline Viatris är indicerat för rökavvänjning hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 vareniklin ska vanligtvis starta 1–2 veckor före detta datum (se avsnitt 5.1). Patienterna ska behandlas med vareniklin i 12 veckor.

För patienter som framgångsrikt har slutat röka efter 12 veckor kan en extra 12-veckorsbehandling med 1 mg vareniklin 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 vareniklin övervägas. Patienterna bör trappa ned rökningen under behandlingens 12 första veckor och sluta helt när behandlingsperioden är slut. Patienterna bör därefter fortsätta ta vareniklin i ytterligare 12 veckor, vilket ger en behandlingslängd 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 vareniklin 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 förskrivare 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 vareniklin 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 vareniklin 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
Vareniklin rekommenderas inte för behandling av pediatriska patienter eftersom effekt inte har visats i denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt
Varenicline Viatris är för oral användning och tabletterna ska sväljas hela med vatten.
Varenicline Viatris 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 vareniklin, 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 vareniklin.

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 vareniklin 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 vareniklin. Vareniklin 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 vareniklin 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 vareniklin 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.

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 vareniklin inte visat några kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner. Ingen dosjustering av vareniklin 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-enzymer.

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 vareniklin 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 milt 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 vareniklin 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 bröstmjölk hos människa. Djurstudier tyder på att vareniklin utsöndras i bröstmjölk. Beslut om huruvida amningen alternativt behandlingen med vareniklin ska fortsätta eller avbrytas bör tas, varvid nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling med vareniklin 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 honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vareniklin kan ha mindre eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vareniklin 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 vareniklin 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 milt 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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) och sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)). 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	Viktuppgång, minskad aptit, ökad aptit.
Mindre vanliga	Hyperglykemi.
Sällsynta	Diabetes mellitus, polydipsi.
Psykiatriska tillstånd	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, insomni.
Mindre vanliga	Självmordstankar, 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.
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens.
Sällsynta	Förmaksflimmer, sänkning av ST-våg (EKG), sänkning av T-vågsamplitud (EKG).
Blodkärl	
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.

Organsystem	Biverkningar
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	Bröstsmärta, 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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

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 α4β2-neuronala 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 α4β2-neuronala nikotinacetylkolinreceptorer och stimulerar receptormedierad aktivitet, men på en väsentligt lägre nivå än nikotin. Nikotin konkurrerar om samma bindningsställe på humana α4β2 nAChR, där vareniklin har högre affinitet. Vareniklin kan därför effektivt blockera nikotinets förmåga att fullt ut aktivera α4β2-receptorerna och det mesolimbiska dopaminsystemet, den neuronala mekanism som ligger bakom den upplevda förstärkningen och belöningen vid rökning. Vareniklin är högselektivt och binder kraftigare till α4β2-receptorsubtypen (KI = 0,15 nM) än till andra vanliga nikotinreceptorer (α3β4 KI = 84 nM, α7 KI = 620 nM, α1βγδ KI=3 400 nM), eller till icke-nikotinreceptorer och transportörer (KI > 1 µM, utom till 5-HT3 receptorer: KI = 350 nM).

Farmakodynamisk effekt
Vareniklins effekt vid rökavvänjning är en följd av vareniklins partiella agonistiska verkan vid α4β2-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 α4β2-receptorerna (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 cigarettrökare (≥ 10 cigaretter per dag). Tvåtusensexhundranitton (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**
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-kvot Vareniklin kontra placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds-kvot Vareniklin kontra 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 rökningsbeteendet 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**	**Oddskvot (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: frekvens av 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**	**Oddskvot (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: frekvens av kontinuerlig rökfrihet

Vareniklins säkerhetsprofil i den här studien uppvisade konsekvens med studier inför 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-veckors studien.

En metaanalys av 15 kliniska studier med ≥ 12 veckors behandling, inkluderande 7 002 patienter (4 190 vareniklin, 2 812 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 1 000 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**
Under behandling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Riskkvot (95 % KI) kontra placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Under behandling plus 30 dagar				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Riskkvot (95 % KI) kontra placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Till studiens slut				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Riskkvot (95 % KI) jfr med 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 upp 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 %
Odds kvot (Vareniklin kontra 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. Avvänjningsfrekvensen i denna population var liknande den som rapporterats i den generella populationen. Fortsatt frekvens rökfrihet mellan veckorna 9–12 var 35,9 % i vareniklingruppen kontra 15,6 % i placebogruppen (OR 3,35 (95 % KI 2,16–5,21)) och mellan veckorna 9–52 var 20,3 % i vareniklingruppen kontra 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 % kontra 10,4 % för placebo), huvudvärk (16,8 % kontra 11,2 %), onormala drömmar (11,3 % kontra 8,2 %), insomni (10,9 % kontra 4,8 %) och irritabilitet (10,9 % kontra 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 schizofrenin 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 -beteende 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:

	Icke-psykiatrisk kohort N = 3 984			
	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) kontra placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
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:

	Icke-psykiatrisk kohort N = 3 984			
	Vareniklin N = 990 n (%)	**Bupropion N = 989 n (%)**	**NRT N = 1 006 n (%)**	**Placebo N = 999 n (%)**
Under behandling				
Antal undersökta	988	983	996	995
Självmords- beteende och/eller -tankar	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Självmords- beteende	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Självmords- tankar	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Under uppföljning				
Antal undersökta	807	816	800	805
Självmords- beteende och/eller -tankar	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Självmords- beteende	0	1 (0,1)	0	0
Självmords- tankar	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplåster

Ett fall av fullbordat självmord 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:

	Psykiatrisk kohort N = 4 074			
	Vareniklin	**Bupropion**	**NRT**	**Placebo**
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) kontra 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 (%):				
Ångest[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)
Självmordsbeteende[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Självmordstankar[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullbordat självmord[b]	0	0	0	0
Sammansatt endpoint avseende allvarliga neuropsyk. Biverkningar n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

[a]Biverkningsgrad = svår; [b]Biverkningsgrad = 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
Självmords- beteende och/eller -tankar	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Självmords- beteende	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Självmords- tankar	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Under uppföljning				
Antal undersökta	833	836	824	791
Självmords- beteende och/eller -tankar	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Självmords- beteende	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Självmords- tankar	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 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % KI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	4,00 (3,20; 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P < 0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80; 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P < 0,0001
NRT kontra placebo	2,30 (1,83; 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P < 0,0001
Vareniklin kontra bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P < 0,0001
Vareniklin kontra 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 kontra placebo	2,99 (2,33; 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P < 0,0001
Bupropion kontra placebo	2,00 (1,54; 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P < 0,0001

NRT kontra placebo	1,96 (1,51; 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P = 0,0007
Vareniklin kontra bupropion	1,49 (1,20; 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P = 0,0047
Vareniklin kontra 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 % kontra 0,6 % för placebo), huvudvärk (0,6 % kontra 1,0 % för placebo), insomni (1,3 % kontra 1,2 % för placebo) och onormala drömmar (0,2 % kontra 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 schizoaffektiv 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/schizoaffektiv 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
Riskkvot [#] (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 = 5 072)	**Placebo** (N = 3 449)
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 (procentenheterna) 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 %), dödfödslar (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 pediatriska studien visar en jämförelse av frekvensen kontinuerlig rökfrihet (Continous 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 Lågdos-vareniklin Placebo	22/109 (20,2 %) 28/103 (27,2 %) 18/100 (18,0 %)	15/80 (18,8 %) 25/78 (32,1 %) 13/76 (17,1 %)
Behandlingsjämförelser	**Oddskvot för CAR 9–12 (95 % KI) [p-värde]**	
Högdos-vareniklin kontra placebo Lågdos-vareniklin kontra placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337] 1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753] 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 nikotininnehållande 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 bröstmjölk.

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-enzymer (IC50 > 6 400 ng/ml). De P450-enzymer 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-enzymer.

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 pediatriska patienter eftersom effekt inte har visats i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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 (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 mg: Blisterförpackningar med OPA/aluminium/PVC-blister med aluminiumfolie innehållande 28 och 56 filmdragerade tabletter.

1 mg: Blisterförpackningar med OPA/aluminium/PVC-blister med aluminiumfolie innehållande 28, 56, 112 och 140 filmdragerade tabletter.

0,5 mg + 1 mg-startförpackningar. Ytterkartong innehållande:

- OPA/aluminium/PVC-blister med aluminiumfolie innehållande 25 filmdragerade tabletter i följande konfiguration:
  - 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong och 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong.
- OPA/aluminium/PVC-blister med aluminiumfolie innehållande 53 filmdragerade tabletter i följande konfiguration:
  - 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong, ett blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong och två blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong ELLER
  - Ett blister med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong och tre blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong
- OPA/aluminium/PVC-blister med aluminiumfolie innehållande 165 filmdragerade tabletter i följande konfiguration:
  - Ett blister med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong, ett blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong, två blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong, fyra blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong, ytterligare fyra blister med 14 × 1 mg film filmdragerade tabletter i en innerkartong ELLER
  - Ett blister med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong, elva blister med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en innerkartong.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 43532
1,0 mg: 43533
0,5 mg + 1,0 mg: 43534

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.07.2025