BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet på 4 mm x 8 mm

Hvide, kapselformede, bikonvekse tabletter præget "Pfizer" på den ene side og "CHX 0.5" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CHAMPIX er indiceret til rygeophør hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg vareniclin 2 gange dagligt efter 1 uges dosistitrering på følgende måde:

Dag 1-3:	0,5 mg 1 gang dagligt
Dag 4-7:	0,5 mg 2 gange dagligt
Dag 8-resten af behandlingen	1 mg 2 gange dagligt

Patienten bør fastsætte en dato for rygestop. CHAMPIX-behandlingen bør sædvanligvis begynde 1-2 uger før denne dato (se pkt. 5.1). Patienter bør behandles med CHAMPIX i 12 uger.

Patienter, der med succes er stoppet med at ryge efter 12 uger, kan overveje at tage yderligere en kur på 12 uger med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde afholdenheden (se pkt. 5.1).

En gradvis metode til at stoppe med at ryge ved hjælp af CHAMPIX bør overvejes for patienter, som ikke kan eller vil stoppe på én gang. Patienterne skal reducere rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe med at ryge ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal patienterne fortsætte med at tage CHAMPIX i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der er motiveret for at stoppe med at ryge, og som det ikke er lykkedes at stoppe under tidligere CHAMPIX-behandling, eller som er begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning, kan have gavn af et nyt forsøg på rygestop med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Hos patienter, der ikke kan tolerere bivirkningerne ved CHAMPIX, kan dosis midlertidigt eller permanent reduceres til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Risikoen for at begynde at ryge igen efter behandling er højest i perioden umiddelbart efter, at behandlingen er slut. Aftrapning af dosis kan overvejes i de tilfælde, hvor der er høj risiko for, at patienten vil begynde at ryge igen (se pkt. 4.4).

Ældre
Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Da ældre patienter oftere har nedsat nyrefunktion, bør der hos disse patienter tages særligt hensyn til nyrestatus.

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min) til moderat (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der oplever generende bivirkninger, bør dosis nedsættes til 1 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede dosis af CHAMPIX hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er 1 mg 1 gang dagligt. Dosis bør begynde med 0,5 mg 1 gang dagligt i de første 3 dage og derefter øges til 1 mg 1 gang dagligt. Behandling med CHAMPIX af patienter med nyresygdom i sidste stadie kan ikke anbefales, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
Det frarådes at anvende CHAMPIX hos pædiatriske patienter, idet der ikke er påvist virkning i denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration
CHAMPIX er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand.
CHAMPIX kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af at holde op med at ryge

De fysiologiske ændringer, som rygeophør forårsager, hvad enten det gennemføres med eller uden CHAMPIX, kan ændre farmakokinetikken eller farmakodynamikken af visse lægemidler (f.eks. theofylin, warfarin og insulin). For sådanne lægemidler kan det være nødvendigt med en dosisjustering. Da rygning inducerer CYP1A2, kan rygeophør resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af CYP1A2-substrater.

Neuropsykiatriske symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, angst, psykose, humørsvingninger, aggressiv adfærd, depression, selvmordstanker og selvmordsadfærd samt selvmordsforsøg hos patienter, der forsøgte at holde op med at ryge ved hjælp af CHAMPIX.

Et stort, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie blev udført for at sammenligne risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter med og uden tidligere psykisk sygdom, der blev behandlet med vareniclin, bupropion, nikotinplastre eller placebo med henblik på rygestop. Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af neuropsykiatriske bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring.

Brugen af vareniclin hos patienter med eller uden tidligere psykisk forstyrrelse var ikke forbundet med en øget risiko for alvorlige, neuropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte, primære endepunkt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber** - *Studie med forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*).

Nedtrykthed, dog sjældent med selvmordstanker eller selvmordsforsøg, kan være en følge af nikotinophør.

Klinikere skal være opmærksomme på mulig fremkomst af alvorlige neuropsykiatriske symptomer hos patienter, der prøver at stoppe med at ryge med eller uden behandling. Hvis der forekommer alvorlige neuropsykiatriske symptomer under behandlingen med vareniclin, skal patienterne omgående seponere vareniclin og kontakte en læge med henblik på revurdering af behandlingen.

Tidligere psykiske forstyrrelser
Rygestop, med eller uden farmakoterapi, har været forbundet med eksacerbation af underliggende psykisk sygdom (f.eks. depression).

CHAMPIX-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykisk sygdom (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopforsøg blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med tidligere psykisk forstyrrelse sammenlignet med patienter uden tidligere psykisk forstyrrelse, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med tidligere psykisk sygdom, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

Kramper

Der er set krampetilfælde hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Kramperne sås både hos patienter med og uden kramper i anamnesen. CHAMPIX bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

Seponering

Efter endt behandling medførte seponering af CHAMPIX, at op til 3% af patienterne oplevede øget irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnløshed. Lægen bør informere patienten om dette og overveje, om det er nødvendigt at nedtrappe behandlingen.

Kardiovaskulære hændelser

Patienter, der tager CHAMPIX, skal informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår nye kardiovaskulære symptomer, eller hvis eksisterende kardiovaskulære symptomer forværres, og omgående søge læge eller skadestue, hvis de oplever tegn og symptomer på myokardieinfarkt eller apopleksi (se pkt. 5.1).

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske symptomer som hævelser i ansigtet, munden (tunge, læber og gummer), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde set livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejrtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og straks kontakte lægen.

Kutane reaktioner

Efter markedsføring er der også set sjældne, men alvorlige tilfælde af hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos patienter i behandling med vareniclin. Da disse hudreaktioner kan være livstruende, skal patienter seponere behandlingen ved det første tegn på udslæt eller hudreaktion og straks kontakte lægen.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På baggrund af vareniclins karakteristika og den hidtidige kliniske erfaring har CHAMPIX ingen lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning. CHAMPIX og de nedenfor nævnte lægemidler, kan administreres samtidigt, uden det er nødvendigt at dosisjustere.

In vitro-forsøg tyder på, at det er usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken for stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymer.

Da metabolismen af vareniclin endvidere udgør mindre end 10% af dets clearance, er det usandsynligt, at aktive stoffer, der påvirker CYP450-systemet, vil ændre farmakokinetikken af vareniclin (se pkt. 5.2). Dosisjustering af CHAMPIX er derfor ikke nødvendig.

In vitro-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer human renal transport-proteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin – se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

Metformin

Vareniclin påvirker ikke farmakokinetikken for metformin. Metformin har ingen effekt på vareniclins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig administration af cimetidin og vareniclin øger den systemiske eksponering af vareniclin med 29% på grund af nedsat renal clearance af vareniclin. Ved samtidig administration af cimetidin anbefales dosisjustering ikke til patienter med normal nyrefunktion eller patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Samtidig behandling med cimetidin og vareniclin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Digoxin

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for digoxin i steady state.

Warfarin

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for warfarin. Protrombintid (INR) påvirkes ikke af vareniclin. Rygeophør kan i sig selv medføre ændringer i farmakokinetikken af warfarin (se pkt. 4.4).

Alkohol

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om potentielle interaktioner mellem alkohol og vareniclin. Efter markedsføringen er der rapporteret om en øget berusende virkning af alkohol hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, men der er ikke etableret en årsagssammenhæng.

Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

Bupropion

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken af bupropion i steady state.

Nicotinsubstitution

Når vareniclin og transdermal nicotinsubstitution blev anvendt samtidigt hos rygere i 12 dage, var der et statistisk signifikant fald i det gennemsnitlige systoliske blodtryk (gennemsnitligt 2,6 mmHg) målt på den sidste dag i undersøgelsen. I dette kliniske studie var incidencen af kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed, dyspepsi og træthed større i kombinationsgruppen end hos gruppen der kun fik nicotinsubstitution.

Sikkerhed og effekt af CHAMPIX i kombination med andre typer rygeophør er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af vareniclin (se pkt. 5.1).

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vareniclin undgås under graviditeten (se pkt. 5.1).

Amning

Det vides ikke om vareniclin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyreforsøg har vist tegn på, at vareniclin udskilles i modermælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CHAMPIX skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

Non-kliniske data afslørede ingen risiko hos mennesker baseret på standard-fertilitetsstudier hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHAMPIX kan have mindre eller moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
CHAMPIX kan forårsage svimmelhed, søvnighed og forbigående bevidsthedstab og kan derfor have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at føre bil, betjene komplekse maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

Rygeophør er, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, forbundet med forskellige symptomer. Eksempelvis er følgende symptomer set hos patienter, der prøvede på at holde op med at ryge: dysfori og nedtrykt sindstilstand; søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede; angst; koncentrationsbesvær; rastløshed; nedsat hjerterytme; øget appetit eller vægtøgning. Der er i CHAMPIX-undersøgelserne ikke anvendt design eller analyser for at skelne mellem bivirkninger, der var forbundet med den anvendte studiemedicin og bivirkninger, der var forbundet med nicotinophør. Bivirkningerne anført i tabellen nedenfor er baseret på evaluering af data fra fase 2-3 studier (udført før markedsføring) og opdateret i.h.t. poolede data fra 18 placebokontrollerede studier (udført både før og efter markedsføring) og inkluderer ca. 5.000 patienter behandlet med vareniclin.

Hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 1 mg 2 gange dagligt efter en initial titreringsperiode er den hyppigste bivirkning kvalme (28,6%). Kvalme forekommer i de fleste tilfælde tidligt i behandlingsforløbet, og den er mild til moderat. Kvalmen resulterede sjældent i seponering af behandling.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver alle bivirkninger, som ses med en incidens større end placebo. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser og hyppighed (meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) og sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

Systemorganklasser	**Bivirkninger**
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Nasopharyngitis
Almindelig	Bronkitis, sinuitis
Ikke almindelig	Svampeinfektion, virusinfektion
Blod- og lymfesystem	
Sjælden	Nedsat antal blodplader
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit
Ikke almindelig	Hyperglykæmi
Sjælden	Diabetes mellitus, polydipsi
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Drømmeforstyrrelser, søvnløshed
Ikke almindelig	Selvmordstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression*, angst*, hallucinationer*, øget libido, nedsat libido
Sjælden	Psykose, søvngængeri, abnorm adfærd, dysfori, bradyfreni
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, tremor, letargi, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn-vågencyklus
Ikke kendt	Forbigående bevidsthedstab
Øjne	
Ikke almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter
Sjælden	Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion

Systemorganklasser	Bivirkninger
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens
Sjælden	Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølge-amplitude i ekg
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk, hedestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø, hoste
Ikke almindelig	Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, halsirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom (*upper-airway cough syndrom*), næseflåd
Sjælden	Laryngeal smerte, snorken
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Ikke almindelig	Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, ructus, aftøs stomatitis, gingivalsmerter
Sjælden	Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved
Sjælden	Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasmer, muskuloskeletale brystsmerter
Sjælden	Ledstivhed, costochondritis
Nyre og urinveje	
Ikke almindelig	Pollakisuri, nykturi
Sjælden	Glykosuri, polyuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Menorrhagi
Sjælden	Udflåd, seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Brystsmerter, træthed
Ikke almindelig	Ubehag i brystet, influenzalignende symptomer, pyreksi, asteni, utilpashed
Sjælden	Kuldefølelse, cyster
Undersøgelser	
Almindelig	Abnorm levertest
Sjælden	Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet
* frekvenserne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring.	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier før markedsføring.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

Vareniclin kan fjernes ved dialyse, hvilket blev vist hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2). Der er dog ingen erfaring med dialyse efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet: midler mod afhængighedsforstyrrelser: midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03

Virkningsmekanisme

Vareniclin bindes med høj affinitet og selektivitet til α4β2 neuronale nicotin-acetylcholin receptorer. Her virker det som en partiel agonist, det vil sige en forbindelse, der både viser agonist-virkning, men som er mindre virkningsfuld end nicotin, og som har antagonist-virkning ved tilstedeværelse af nicotin.

Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* og neurokemiske undersøgelser *in vivo* har vist, at vareniclin bindes til α4β2 neuronale nicotin-acetylcholin receptorer og stimulerer receptor-medieret aktivitet. Dette sker dogved et signifikant lavere niveau end hos nicotin. Nicotin konkurrerer om det samme humane α4β2 nAChR bindingssted, for hvilket vareniclin har højere affinitet. Vareniclin kan derfor effektivt blokere nicotins evne til fuldt ud at aktivere α4β2 receptorer og det mesolimbiske dopaminsystem. Dette er den neuronale mekanisme, der ligger til grund for forstærkning og belønningsoplevelse ved rygning. Vareniclin er meget selektivt og bindes mere til α4β2-receptorundertyper (Ki=0,15-nM) end til nogen andre af de almindelige nicotinreceptorer (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki=620 nM, α1βγδ Ki=3.400 nM) eller til ikke-nicotinreceptorer og transportsystemer (Ki>1 μM, på nær 5-HT3 receptorer: Ki=350 nM).

Farmakodynamisk virkning

CHAMPIX effekt ved rygeophør beror på vareniclins partielle agonist virkning på α4β2-receptorerne. Her fremkalder dets binding en effekt, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne på rygetrang og abstinenser (agonist virkning). Ved at hindre nicotin i at virke på α4β2-receptorerne (antagonist virkning) nedsætter det samtidig belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rygestop har større sandsynlighed for at lykkes hos patienter, der er motiverede for at stoppe med at ryge og som modtager yderligere rådgivning og støtte.

Effekten af CHAMPIX til rygeophør er vist i 3 kliniske studier med kroniske cigaretrygere (≥10 cigaretter per dag). 2.619 patienter fik CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (dosistitreret i løbet af den første uges behandling), 669 patienter fik bupropion 150 mg 2 gange dagligt (ligeledes dosistitreret) og 684 patienter fik placebo.

Sammenlignende kliniske studier
2 identiske, dobbeltblindede kliniske studier sammenlignede virkningen af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt), depotformuleret bupropion (150 mg 2 gange dagligt) og placebo ved rygeophør. I disse studier, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af 40 uger uden behandling.

Det primære endepunkt for de 2 studier, er den 4 ugers vedvarende kvit-rate (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) fra uge 9 til og med uge 12, som er bekræftet ved måling af carbonmonoxid (CO). Det primære endepunkt for CHAMPIX viste statistisk overlegenhed over for bupropion og placebo.

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate, CA) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle deltagere, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm.

4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W-CQR	CA Uge 9-52	4W-CQR	CA Uge 9-52
CHAMPIX	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%
Oddsratio CHAMPIX *vs.* placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Oddsratio CHAMPIX *vs.* bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patienter, der rapporterer om rygetrang, rygeophør og forstærkende virkning af rygning
I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og rygeophør signifikant nedsat hos patienter randomiseret til CHAMPIX sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo har CHAMPIX desuden en signifikant reducerende effekt på de forstærkende virkninger af rygningen, der kan føre til, at de patienter, der ryger under behandlingen, ikke kan komme af med deres rygevaner. Vareniclins virkning på trangen til at ryge, på rygeophøret og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

Fastholdelse af afholdenhed
Det tredje studie vurderer den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX for at fastholde rygeophør. Patienterne i dette studie (n=1.927) modtog CHAMPIX open-label 1 mg 2 gange dagligt i 12 uger. Patienter, der var stoppet med at ryge ved uge 12, blev derefter randomiseret til at få enten CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) eller placebo i yderligere 12 uger i en total studieperiode på 52 uger.

Det primære endepunkt var en CO-bekræftet afholdenhedsrate (CA) fra uge 13 til og med uge 24 i den dobbelt-blindede behandlingsperiode. De vigtigste sekundære endepunkter var CA for uge 13 til og med uge 52.

Dette studie viste den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde rygeophør sammenlignet med placebo. Overlegenhed i forhold til placebo for CA var fastholdt til og med uge 52. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Difference (95% CI)	Oddsratio (95% CI)
CA* uge 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26.2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* uge 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate)

På nuværende tidspunkt er den kliniske erfaring med anvendelse af CHAMPIX til sorte ikke tilstrækkelig til, at klinisk effekt kan afgøres.

Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5
Virkning og sikkerhed af vareniclin er blevet undersøgt hos rygere, der havde muligheden for at holde op med at ryge mellem uge 1 og 5 af behandlingen. I dette 24-ugers studie fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en 12-ugers opfølgningsfase uden behandling. 4W-CQR (uge 9-12) for vareniclin og placebo var hhv. 53,9% og 19,4% (difference = 34,5%; 95% CI: 27,0%-42,0%) og CA uge 9-24 var 35,2% (vareniclin) *vs.* 12,7% (placebo) (difference = 22,5%; 95% CI: 15,8%-29,1%). Patienter, der ikke ønsker eller er ude af stand til at fastsætte en ophørsdato inden for 1-2 uger, bør tilbydes, at påbegynde behandlingen og derefter vælge deres egen ophørsdato inden for 5 uger.

Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med CHAMPIX
CHAMPIX blev evalueret i et dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med CHAMPIX, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=249) eller placebo (n=245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget CHAMPIX for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

Patienter, der blev behandlet med CHAMPIX, havde en højere forekomst af CO-bekræftet afholdenhed i uge 9-12 og fra uge 9 til uge 52 sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* uge 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Gradvis metode til at stoppe med at ryge
CHAMPIX blev evalueret i et 52 ugers dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50% ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50% fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med CHAMPIX, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
CA* uge 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Sikkerhedsprofilen for CHAMPIX i dette studie var i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev set i studierne forud for markedsføringen.

Patienter med kardiovaskulær sygdom
CHAMPIX blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med patienter, der var diagnosticeret med stabil kardiovaskulær sygdom (anden end eller udover hypertension) for mere end 2 måneder siden. Patienterne blev randomiseret til CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uger og blev derefter fulgt i 40 uger efter behandling. 4W-CQR for vareniclin og placebo var hhv. 47,3% og 14,3% og CA uge 9-52 var 19,8% (vareniclin) *vs.* 7,4% (placebo).

Dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser blev vurderet af en blindet komite. Følgende hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen, blev set med en frekvens ≥ 1% i begge grupper under behandlingen (eller inden for 30 dage efter behandlingen): non-letal myokardieinfarkt (hhv. 1,1% *vs.* 0,3% for CHAMPIX og placebo) og hospitalsindlæggelse for angina pectoris (0,6% *vs.* 1,1%). I løbet af opfølgningsperioden uden behandling ind til uge 52 omfattede de hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen: Behov for koronar revaskularisering (2,0% *vs.* 0,6%), hospitalsindlæggelse for angina pectoris (1,7% *vs.* 1.1%) og ny-diagnosticeret perifer vaskulær sygdom (PVD) eller indlæggelse for PVD-operation (1,4% *vs.* 0,6%). Nogle af patienterne, der havde behov for koronar revaskularisering, blev opereret som led i behandling af non-letal myokardieinfarkt og hospitalsindlæggelse for angina. Kardiovaskulær død blev set hos 0,3% af patienterne i CHAMPIX-armen og hos 0,6% af patienterne i placebo-armen i løbet af det 52 uger lange studie.

En meta-analyse af 15 kliniske studier med ≥12 ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik CHAMPIX og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil CVD beskrevet ovenfor var inkluderet i meta-analysen.

Den vigtigste sikkerhedsanalyse omfattede hændelse og timing af et sammensat endepunkt af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)), defineret som kardio-vaskulær død, non-letal myokardieinfarkt og non-letal apopleksi. Disse hændelser blev vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet set blev der observeret et lille antal MACE under behandlingen i studierne fra meta-analysen (CHAMPIX 7 (0,17%); placebo 2 (0,07%)). Derudover blev der set et lille antal MACE op til 30 dage efter behandling (CHAMPIX 13 (0,31%); placebo 6 (0,21%)).

Meta-analysen viste, at der ved eksponering for CHAMPIX var en *hazard ratio* for MACE på 2,83 (95% konfidensinterval 0,76-10,55, p=0,12) for patienter under behandlingen og 1,95 (95% konfidensinterval 0,79-4,82, p=0,15) for patienter i op til 30 dage efter behandling. Dette svarer til en estimeret stigning på hhv. 6,5 MACE-tilfælde og 6,3 MACE-tilfælde pr. 1.000 patientår i relation til eksponering. *Hazard ratio* for MACE var højere hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer sammen med rygning end hos patienter uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end rygning. I meta-analysen var forekomsten af dødsfald (alle årsager) (CHAMPIX 6 (0,14%); placebo 7 (0,25%)) og kardiovaskulære dødsfald (CHAMPIX 2 (0,05%); placebo 2 (0,07%)) i sammenlignelige i CHAMPIX-armen og i placebo-armen.

Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen
CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i "Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen" (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik 4595 af de 6293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N=8058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko som defineret iht. Framingham-score.

Det primære endepunkt for kardiovaskulær risiko var tid til alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig fatal apopleksi under behandlingen. Dødsfald og kardiovaskulære bivirkninger blev vurderet af en blindet uafhængig komite.

Nedenstående skema viser forekomsten af MACE og Hazard ratio sammenlignet med placebo for alle behandlingsgrupper under behandling og kumulativt for behandling plus 30 dage og til og med studiets afslutning.

	CHAMPIX N=2016	**Bupropion N=2006**	**Nikotinplaster N=2022**	**Placebo N=2014**
Under behandling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Under behandling plus 30 dage				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Til og med afslutning af studiet				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Anvendelsen af CHAMPIX, bupropion og nikotinplaster var ikke forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos rygere behandlet i op til 12 uger og fulgt i op til 1 år sammenlignet med placebo, selvom det, på grund af det forholdsvis lave antal samlede bivirkninger, ikke kan udelukkes helt.

Patienter med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
Effekt og sikkerhed af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos patienter med mild til moderat KOL blev vist i et randomiseret dobbelt-blindet placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, inklusive lungesikkerhed.
Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) fremgår af tabellen herunder.

	4W-CQR	CA Uge 9-52
CHAMPIX (n=248)	42,3%	18,5%
Placebo (n=251)	8,8%	5,6%
Oddsratio (CHAMPIX *vs.* placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Patienter med svær depression i anamnesen
Virkningen af vareniclin blev bekræftet i et randomiseret, placebokontrolleret studie med 525 patienter med svær depression inden for de seneste 2 år eller i stabil behandling for depression. Rygeophørsraterne i denne population var sammenlignelig med den generelle population. CA-raten mellem uge 9 og 12 var 35,9 % i vareniclin-armen sammenlignet med 15,6 % i placebo-armen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)), og CA-raten mellem uge 9 og 52 hhv. 20,3 % og 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %) hos patienter, der tog vareniclin, var kvalme (27,0 % *vs*. 10,4 % i placebo-gruppen), hovedpine (16,8 % *vs.* 11,2 %), drømmeforstyrrelser (11,3 % *vs.* 8,2 %), søvnløshed (10,9 % *vs.* 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % *vs.* 8,2 %). De psykiatriske skalaer viste ingen forskel mellem vareniclin- og placebo-grupperne, og samlet set var der ingen forværring af depression eller andre psykiatriske symptomer i løbet af studiet i nogen af behandlingsgrupperne.

Patienter med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse
Vareniclins sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et dobbelt-blindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Deltagerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 12 uger.

De hyppigste bivirkninger i vareniclin-gruppen var kvalme (23,8% *vs.* 14,0% i placebo-gruppen), hovedpine (10,7% *vs.* 18,6% i placebo-gruppen) og opkastning (10,7% *vs.* 9,3% i placebo-gruppen). Blandt neuropsykiatriske bivirkninger var søvnløshed den eneste rapporterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og sås hos ≥ 5% af patienterne og med højere incidens i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen (9,5% *vs.* 4,7%).

Der blev ikke set forværring af skizofreni i nogen af behandlingsgrupperne målt efter psykiatriske skalaer, og der var ingen ændring i ekstrapyramidale tegn. Der var flere patienter i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd før inklusion (anamnese) og efter endt aktiv behandling (på dag 33 til 85 efter sidste behandlingsdosis). Under aktiv behandling var incidencen af selvmordsrelaterede hændelser sammenlignelig mellem vareniclin- og placebo-gruppen (hhv. 11% *vs.* 9,3%). Procentdelen af patienter med selvmordsrelaterede hændelser i den aktive behandlingsfase sammenlignet med fasen efter behandling var uændret i vareniclin-gruppen. I placebo-gruppen var procentdelen lavere i fasen efter behandling. Selvom der ikke var fuldbyrdede selvmord, var der et selvmordsforsøg hos en patient i vareniclin-gruppen; denne patient havde flere lignende selvmordsforsøg i anamnesen. De begrænsede data fra dette ene rygeophørsstudie er ikke tilstrækkelige til at drage endelige konklusioner omkring sikkerheden hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse.

Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie af forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse
Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykisk forstyrrelse (psykiatrisk kohorte, N=4074) og forsøgspersoner uden tidligere psykisk forstyrrelse (ikke-psykiatrisk kohorte, N=3984). Forsøgspersoner i alderen 18-75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg to gange dagligt, bupropion SR 150 mg to gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.

Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige angsttilfælde, depression, følen sig unormal, eller fjendtlighed, og/eller

moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, mordtanker, mani, panik, paranoia, psykose, suicidaltanker, suicidaladfærd eller gennemført selvmord.
Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og risikodifferenser (RD'er) (95 % CI) vs placebo i den **ikke-psykiatriske kohorte**.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for alvorlige NPS bivirkninger (AE) af svær grad:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin	**Bupropion**	**Nikotinplaster**	**Placebo**
Antal behandlede patienter	990	989	1006	999
Sammensat primært endepunkt for NPS AE n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % CI) vs placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE = bivirkning, NRT = Nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Hyppigheden af hændelser i det sammensatte endepunkt var lav for alle behandlingsgrupper og var identiske med eller lavere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den ikke-psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI var lavere end eller inkluderede nul).

Procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var den samme for vareniclin- og placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin **N=990** **n (%)**	**Bupropion** **N=989** **n (%)**	**Nikotinplaster** **N=1006** **n (%)**	**Placebo** **N=999** **n (%)**
Under behandlingen				
Antal vurderet	988	983	996	995
Suicidaladfærd og/eller -tanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidaladfærd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Under opfølgning				
Antal vurderet	807	816	800	805
Suicidaladfærd og/eller -tanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	0
Suicidaltanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der forekom ét gennemført selvmord under behandlingen af en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorte.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og RD'er (95 % CI) vs placebo i den **psykiatriske kohorte**. Endepunktets individuelle komponenter er også vist.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for NPS AE af svær grad:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin	**Bupropion**	**Nikotinplaster**	**Placebo**
Antal behandlede patienter	1026	1017	1016	1015
Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) vs placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):	5 (0,5)	4 (0,4)		
Angst[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føler sig unormal[a]	0	0	0	0
Fjendtlighed[a]	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agitation[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Hallucinationer[b]	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Suicidaltanker[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Mani[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik[b]	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Psykose[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidal adfærd[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Suicidaltanker[b]	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Gennemført selvmord[b]			0	0
Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = bivirkning, [a]Grad = AE af svær grad, [b]Grad = AE af moderat og svær intensitet, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der blev rapporteret flere hændelser for patienter i den psykiatriske kohorte i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorte. Forekomsten af hændelser for det sammensatte endepunkt var højere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo, men brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en signifikant øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI inkluderede nul).

I den psykiatriske kohorte var procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) den samme for vareniclin- og placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin **N=1026** **n (%)**	**Bupropion** **N=1017** **n (%)**	**Nikotinplaster** **N=1016** **n (%)**	**Placebo** **N=1015** **n (%)**
Under behandlingen				
Antal vurderet	1017	1012	1006	1006
Suicidaladfærd og/eller -tanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidaltanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Under opfølgning				
Antal vurderet	833	836	824	791
Suicidaladfærd og/eller -tanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidaladfærd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

Der blev ikke rapporteret nogen gennemførte selvmord i den psykiatriske kohorte.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.
I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk superioritet ift. CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste effektresultater er opsummeret i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte	**Psykiatrisk kohorte**
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniclin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3 %)
Nikotinplaster	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi		
Vareniclin vs 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 vs placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclin vs bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclin 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 (%)		
Vareniclin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
Nikotinplaster	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi		
Vareniclin vs placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,5 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclin vs bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclin vs NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate), CI = konfidensinterval, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier
Analyser af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der behandles med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nicotinsubstitution eller bupropion.

Seponering
Seponeringsraten på grund af bivirkninger er 11,4% for vareniclin sammenlignet med 9,7% for placebo. I denne gruppe er seponeringsraten for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med vareniclin: kvalme (2,7% versus 0,6% for placebo), hovedpine (0,6% versus 1,0% for placebo), søvnløshed (1,3% versus 1,2% for placebo) og unormale drømme (0,2% versus 0,2% for placebo).

Analyser af kliniske studier

En meta-analyse af 5 randomiserede, dobbelt-blinde, placebokontrollerede studier, der omfattede 1.907 patienter (1.130 vareniclin og 777 placebo), blev udført for at vurdere selvmordstanker og -adfærd rapporteret efter Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denne meta-analyse omfattede et studie (n=127) med patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i anamnesen og et andet studie (n=525) med patienter med depression i anamnesen. Resultaterne viste ingen øget forekomst af selvmordstanker og/eller -adfærd hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med patienter, der fik placebo, som vist i tabellen herunder. Af de 55 patienter, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd, var 48 (24 vareniclin og 24 placebo) fra de to studier, der inkluderede patienter med skizofreni/skizoaffektiv lidelse eller depression i anamnesen. Kun få patienter rapporterede om disse hændelser i de øvrige tre studier (4 vareniclin og 3 placebo).

Antal patienter og risikoratio for selvmordstanker og/eller -adfærd rapporteret efter C-SSRS fra en meta-analyse af 5 kliniske studier, der sammenlignede vareniclin med placebo:

	Vareniclin (n=1.130)	**Placebo** (n=777)
Patienter med selvmordstanker og/eller -adfærd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Eksponering i patientår	325	217
Risikoratio # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Af disse rapporterede en patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd
** Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtet for hvert studie
# RR af incidensrater for hver 100 patientår

En meta-analyse af 18 dobbelt-blinde, randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier blev udført for at vurdere vareniclins neuropsykiatriske sikkerhed. Disse studier inkluderede de 5 studier, der er beskrevet ovenfor, som brugte C-SSRS-skalaen, og omfattede i alt 8.521 patienter (5.072 vareniclin og 3.449 placebo), hvoraf nogle havde psykiatriske lidelser. Resultaterne viste samme incidens af kombinerede neuropsykiatriske bivirkninger – bortset fra søvnlidelser – hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Risikoratio (RR) var 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). De poolede data fra disse 18 studier viser sammenlignelige incidensrater for de enkelte kategorier af psykiatriske bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, fik placebo. Tabellen nedenunder beskriver de hyppigst (< 1%) rapporterede kategorier af bivirkninger, der vedrører psykiatrisk sikkerhed, med undtagelse af søvnlidelser og søvnforstyrrelser.

Psykiatriske bivirkninger, der optræder hos ≥ 1% af patienterne fra poolede data fra 18 kliniske studier:

	Vareniclin (n=5.072)	**Placebo** (n=3.449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Lidelser og forstyrrelser med nedtrykthed	179 (3,5)	108 (3,1)
Affektive lidelser og forstyrrelser IKA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* IKA: ikke klassificeret andetsteds
Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

Observationsstudier

Fire observationsstudier, der hver omfattede 10.000 til 30.000 vareniclinbrugere i de justerede analyser, sammenlignede risikoen for alvorlige neurospykiatriske hændelser, herunder neurospykiatriske indlæggelser samt dødelig og ikke-dødelig selvskade hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution eller bupropion. Alle studier var retrospektive kohortestudier og inkluderede patienter med og uden psykiatriske lidelser i anamnesen. Alle studier anvendte statistiske metoder til kontrol af forstyrrende faktorer (*counfounders*), herunder ordinering baseret på præference for ordination af vareniclin til mere raske patienter, selvom der er en mulighed for, at korrektionen ikke har været helt effektiv (*residual confounding*).

To af studierne fandt ikke nogen forskel i risikoen for neuropsykiatriske indlæggelser hos vareniclinbrugerne sammenlignet med dem, der brugte nikotinplastre (*hazard ratio* [HR] 1,14; 95% konfidensinterval [CI]: 0,56-2,34 i det første studie og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 i det andet studie). Den statistiske mulighed for at finde forskelle i de to studier var begrænset. Det tredje studie viste ingen forskel i risikoen for psykiatriske bivirkninger, diagnosticeret under et besøg på en akutafdeling eller ved indlæggelse, hos vareniclinbrugere sammenlignet med bupropionbrugere (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Baseret på indberetninger efter markedsføringen kan bupropion være forbundet med neuropsykiatriske bivirkninger.

Det fjerde studie viste ingen evidens for højere risiko for dødelig og ikke-dødelig selvskade (HR på 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) hos de patienter, der fik ordineret vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution. Konstateret selvmord var sjældent i løbet af de første tre måneder efter, at patienterne påbegyndte en hvilken som helst lægemiddelbehandling (to tilfælde blandt 31.260 vareniclinbrugere og seks tilfælde blandt 81.545 nicotinsubstitionsbrugere).

Graviditetskohortestudie

Et populationsbaseret kohortestudie sammenlignede spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero* (N=335), med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten (N=78.412), og spædbørn født af mødre som ikke røg (N=806.438). Spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero,* havde, sammenlignet med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten, i dette studie færre medfødte misdannelser (3,6 % vs. 4,3 %), dødfødsel (0,3 % vs. 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % vs. 7,9 %), lille i forhold til gestationsalder (12,5 % vs. 17,1 %) og præterm primær vandafgang (3,6 % vs. 5,4 %).

Pædiatrisk population

Vareniclins virkning og sikkerhed er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 312 patienter i alderen 12 til 19 år, som i gennemsnit røg mindst 5 cigaretter om dagen i de 30 dage op til rekrutteringen, og som havde en score på mindst 4 på skalaen Fagerström Testen for nikotinafhængighed. Patienterne blev stratificeret efter alder (12-16 år og 17-19 år) og efter legemsvægt (≤ 55 kg og > 55 kg). Efter 2 ugers titrering fik de patienter, der var randomiseret til vareniclin, og som havde en legemsvægt > 55 kg, 1 mg to gange dagligt (højdosisgruppe) eller 0,5 mg to gange dagligt (lavdosisgruppe), mens de patienter, der havde en legemsvægt ≤ 55 kg, fik 0,5 mg to gange dagligt (højdosisgruppe) eller 0,5 mg én gang dagligt

(lavdosisgruppe). Patienterne fik behandling i 12 uger efterfulgt af en 40-ugers periode uden behandling og alderssvarende rådgivning igennem hele studiet.

Nedenstående tabel fra ovennævnte pædiatriske studie viser en sammenligning af vedvarende afholdenhedsrater (continuous abstinence rates (CAR)) fra uge 9-12 (bekræftet ved urintest for cotinin) for hele analysesættets samlede studiepopulation og populationen i alderen 12-17 år.

CAR 9-12 (%)	**Samlet n/N (%)**	**12 til 17 år n/N (%)**
Højdosis-vareniclin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Lavdosis-vareniclin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Behandlingssammenligning	**Odds ratio i CAR 9-12 (95 % CI) [p-værdi]**	
Højdosis-vareniclin vs. placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lavdosis-vareniclin vs. placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

** Denne p-værdi anses ikke for statistisk signifikant. De forudspecificerede statistiske testprocedurer stoppede testningen, efter at sammenligningen af behandling med højdosis-vareniclin vs. placebo i det overordende studie ikke opnåede statistisk signifikans.*

CI = konfidensinterval; N = antal randomiserede forsøgsdeltagere; n = antal forsøgsdeltagere, som ved hvert besøg fra uge 9 til 12 (inklusive) rapporterede 'ingen rygning' og 'ingen brug af andre nikotinholdige produkter siden sidste studiebesøg/sidste kontakt' (på opgørelsen over nikotinforbrug), og hos hvem ophøret blev bekræftet på baggrund af urintest for cotinin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af vareniclin opnås der typisk maksimal plasmakoncentration efter 3-4 timer. Efter administration af flere orale doser hos frivillige, raske forsøgspersoner blev steady state opnået inden for 4 dage. Absorptionen er stort set total efter oral administration, og den systemiske tilgængelighed er høj. Vareniclins orale biotilgængelighed af vareniclin bliver hverken påvirket af fødeindtag eller tidspunkt for dosering.

Fordeling

Vareniclin fordeles i vævet, herunder hjernen. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 415 liter (%CV=50) ved steady state. Vareniclins plasmaproteinbinding er lav (≤20%), og den er uafhængig af både alder og nyrefunktion. Hos gnavere krydser vareniclin placenta og udskilles i modermælken.

Biotransformation

Vareniclin metaboliseres minimalt og 92% udskilles uomdannet med urinen og mindre end 10% udskilles som metabolitter. Mindre betydningsfulde metabolitter i urinen omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. I kredsløbet udgør vareniclin 91 % af al lægemiddelrelateret materiale. Mindre betydningsfulde metabolitter i kredsløbet omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

In vitro-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer CYP450-enzymer (IC50>6.400 ng/ml). Følgende P450-enzymer er undersøgt for hæmning: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. *In vitro* inducerede vareniclin desuden ikke aktiviteten af CYP450-enzymerne 1A2 og 3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken af stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymer.

Elimination

Halveringstiden for vareniclin er cirka 24 timer. Renal elimination af vareniclin sker fortrinsvis ved glomerulær filtration samt ved aktiv tubulær sekretion via organiske kationtransporter, OCT2 (se pkt. 4.5).

Linearitet/non-linearitet

Vareniclin udviser lineær kinetik, når det gives som enkeltdoser (0,1 mg til 3 mg) eller som gentagne doser 1 mg til 3 mg per dag.

Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

Der er ingen forskelle af klinisk betydning i vareniclins farmakokinetik med hensyn til alder, race, køn, rygerstatus eller samtidig brug af anden medicin. Dette er vist i specifikke farmakokinetiske forsøg og i farmakokinetiske populationsanalyser.

Nedsat leverfunktion
På grund af fraværet af signifikant hepatisk metabolisme er vareniclins farmakokinetik upåvirket hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Vareniclins farmakokinetik er uændret hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) var vareniclinniveauet øget 1,5 gange sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance >80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er vareniclinniveauet øget 2,1 gange. Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie blev vareniclin effektivt fjernet ved dialyse (se pkt. 4.2).

Ældre
Vareniclins farmakokinetik hos ældre patienter med normal nyrefunktion (i alderen 65–75 år) svarer til den for yngre voksne patienter (se pkt. 4.2). For ældre patienter med nedsat nyrefunktion se pkt. 4.2.

Pædiatrisk population
Efter enkeltdosis og efter multiple doser til pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (begge inklusive) var vareniclins farmakokinetik stort set dosis-proportional i det undersøgte dosisinterval på 0,5-2 mg dagligt. Det systemiske niveau ved *steady-state* hos unge med legemsvægt >55 kg, vurderet ved $AUC_{(0-24)}$, var sammenligneligt med hvad der er set for samme doser hos voksne. Hos unge med legemsvægt ≤55 kg blev der efter indgift af 0,5 mg 2 gange dagligt set et vareniclin-niveau ved *steady-state*, der gennemsnitligt var højere (ca. 40%) sammenlignet med voksne. Det frarådes at anvende CHAMPIX hos pædiatriske patienter, eftersom der ikke er påvist virkning i denne population (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion. Hos hanrotter, der får vareniclin i 2 år, ses der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkom fra rotter, der får vareniclin, mens de er drægtige, udviser nedsat fertilitet og øget "auditory startle response" (se pkt. 4.6). Disse virkninger ses kun ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering, og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Ikke-kliniske data peger på, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nicotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Calciumhydrogenphosphat, vandfri
Croscarmellosenatrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Triacetin

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Beholder: 2 år.
Blister: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
HDPE beholder: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedr. opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Vedligeholdelsespakninger:
PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning.

HDPE beholder med polypropylen børnesikret lukning og aluminiumsfolie/polyethylen forsegling, indeholdende 56 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/360/001
EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26. september 2006
Dato for seneste fornyelse*:* 29. juni 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. maj 2023

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet på 5 mm x 10 mm

Lyseblå, kapselformede, bikonvekse tabletter præget "Pfizer" på den ene side og "CHX 1.0" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CHAMPIX er indiceret til rygeophør hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg vareniclin 2 gange dagligt efter 1 uges dosistitrering på følgende måde:

Dag 1-3:	0,5 mg 1 gang dagligt
Dag 4-7:	0,5 mg 2 gange dagligt
Dag 8-resten af behandlingen	1 mg 2 gange dagligt

Patienten bør fastsætte en dato for rygestop. CHAMPIX-behandlingen bør sædvanligvis begynde 1-2 uger før denne dato (se pkt. 5.1). Patienter bør behandles med CHAMPIX i 12 uger.

Patienter, der med succes er stoppet med at ryge efter 12 uger, kan overveje at tage yderligere en kur på 12 uger med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde afholdenheden (se pkt. 5.1).

En gradvis metode til at stoppe med at ryge ved hjælp af CHAMPIX bør overvejes for patienter, som ikke kan eller vil stoppe på én gang. Patienterne skal reducere rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe med at ryge ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal patienterne fortsætte med at tage CHAMPIX i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der er motiveret for at stoppe med at ryge, og som det ikke er lykkedes at stoppe under tidligere CHAMPIX-behandling, eller som er begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning, kan have gavn af et nyt forsøg på rygestop med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Hos patienter, der ikke kan tolerere bivirkningerne ved CHAMPIX, kan dosis midlertidigt eller permanent reduceres til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Risikoen for at begynde at ryge igen efter behandling er højest i perioden umiddelbart efter, at behandlingen er slut. Aftrapning af dosis kan overvejes i de tilfælde, hvor der er høj risiko for, at patienten vil begynde at ryge igen (se pkt. 4.4).

Ældre
Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Da ældre patienter oftere har nedsat nyrefunktion, bør der hos disse patienter tages særligt hensyn til nyrestatus.

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min) til moderat (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der oplever generende bivirkninger, bør dosis nedsættes til 1 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede dosis af CHAMPIX hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er 1 mg 1 gang dagligt. Dosis bør begynde med 0,5 mg 1 gang dagligt i de første 3 dage og derefter øges til 1 mg 1 gang dagligt. Behandling med CHAMPIX af patienter med nyresygdom i sidste stadie kan ikke anbefales, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
Det frarådes at anvende CHAMPIX hos pædiatriske patienter, idet der ikke er påvist virkning i denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration
CHAMPIX er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand.
CHAMPIX kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af at holde op med at ryge

De fysiologiske ændringer, som rygeophør forårsager, hvad enten det gennemføres med eller uden CHAMPIX, kan ændre farmakokinetikken eller farmakodynamikken af visse lægemidler (f.eks. theofylin, warfarin og insulin). For sådanne lægemidler kan det være nødvendigt med en dosisjustering. Da rygning inducerer CYP1A2, kan rygeophør resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af CYP1A2-substrater.

Neuropsykiatriske symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, angst, psykose, humørsvingninger, aggressiv adfærd, depression, selvmordstanker og selvmordsadfærd samt selvmordsforsøg hos patienter, der forsøgte at holde op med at ryge ved hjælp af CHAMPIX.

Et stort, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie blev udført for at sammenligne risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter med og uden tidligere psykisk sygdom, der blev behandlet med vareniclin, bupropion, nikotinplastre eller placebo med henblik på rygestop. Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af neuropsykiatriske bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring.

Brugen af vareniclin hos patienter med eller uden tidligere psykisk forstyrrelse var ikke forbundet med en øget risiko for alvorlige, neuropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte, primære endepunkt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber** - *Studie med forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*).

Nedtrykthed, dog sjældent med selvmordstanker eller selvmordsforsøg, kan være en følge af nikotinophør.

Klinikere skal være opmærksomme på mulig fremkomst af alvorlige neuropsykiatriske symptomer hos patienter, der prøver at stoppe med at ryge med eller uden behandling. Hvis der forekommer alvorlige neuropsykiatriske symptomer under behandlingen med vareniclin, skal patienterne omgående seponere vareniclin og kontakte en læge med henblik på revurdering af behandlingen.

Tidligere psykiske forstyrrelser

Rygestop, med eller uden farmakoterapi, har været forbundet med eksacerbation af underliggende psykisk sygdom (f.eks. depression).

CHAMPIX-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykisk sygdom (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopforsøg blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med tidligere psykisk forstyrrelse sammenlignet med patienter uden tidligere psykisk forstyrrelse, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med tidligere psykisk sygdom, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

Kramper

Der er set krampetilfælde hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Kramperne sås både hos patienter med og uden kramper i anamnesen. CHAMPIX bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

Seponering

Efter endt behandling medførte seponering af CHAMPIX, at op til 3% af patienterne oplevede øget irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnløshed. Lægen bør informere patienten om dette og overveje, om det er nødvendigt at nedtrappe behandlingen.

Kardiovaskulære hændelser

Patienter, der tager CHAMPIX, skal informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår nye kardiovaskulære symptomer, eller hvis eksisterende kardiovaskulære symptomer forværres, og omgående søge læge eller skadestue, hvis de oplever tegn og symptomer på myokardieinfarkt eller apopleksi (se pkt. 5.1).

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske symptomer som hævelser i ansigtet, munden (tunge, læber og gummer), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde set livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejrtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og straks kontakte lægen.

Kutane reaktioner

Efter markedsføring er der også set sjældne, men alvorlige tilfælde af hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos patienter i behandling med vareniclin. Da disse hudreaktioner kan være livstruende, skal patienter seponere behandlingen ved det første tegn på udslæt eller hudreaktion og straks kontakte lægen.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På baggrund af vareniclins karakteristika og den hidtidige kliniske erfaring har CHAMPIX ingen lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning. CHAMPIX og de nedenfor nævnte lægemidler, kan administreres samtidigt, uden det er nødvendigt at dosisjustere.

In vitro-forsøg tyder på, at det er usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken for stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymer.

Da metabolismen af vareniclin endvidere udgør mindre end 10% af dets clearance, er det usandsynligt, at aktive stoffer, der påvirker CYP450-systemet, vil ændre farmakokinetikken af vareniclin (se pkt. 5.2). Dosisjustering af CHAMPIX er derfor ikke nødvendig.

In vitro-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer human renal transport-proteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin – se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

Metformin

Vareniclin påvirker ikke farmakokinetikken for metformin. Metformin har ingen effekt på vareniclins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig administration af cimetidin og vareniclin øger den systemiske eksponering af vareniclin med 29% på grund af nedsat renal clearance af vareniclin. Ved samtidig administration af cimetidin anbefales dosisjustering ikke til patienter med normal nyrefunktion eller patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Samtidig behandling med cimetidin og vareniclin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Digoxin

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for digoxin i steady state.

Warfarin

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for warfarin. Protrombintid (INR) påvirkes ikke af vareniclin. Rygeophør kan i sig selv medføre ændringer i farmakokinetikken af warfarin (se pkt. 4.4).

Alkohol

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om potentielle interaktioner mellem alkohol og vareniclin. Efter markedsføringen er der rapporteret om en øget berusende virkning af alkohol hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, men der er ikke etableret en årsagssammenhæng.

Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

Bupropion

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken af bupropion i steady state.

Nicotinsubstitution

Når vareniclin og transdermal nicotinsubstitution blev anvendt samtidigt hos rygere i 12 dage, var der et statistisk signifikant fald i det gennemsnitlige systoliske blodtryk (gennemsnitligt 2,6 mmHg) målt på den sidste dag i undersøgelsen. I dette kliniske studie var incidencen af kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed, dyspepsi og træthed større i kombinationsgruppen end hos gruppen der kun fik nicotinsubstitution.

Sikkerhed og effekt af CHAMPIX i kombination med andre typer rygeophør er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af vareniclin (se pkt. 5.1).
Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vareniclin undgås under graviditeten (se pkt. 5.1).

Amning

Det vides ikke om vareniclin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyreforsøg har vist tegn på, at vareniclin udskilles i modermælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CHAMPIX skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

Non-kliniske data afslørede ingen risiko hos mennesker baseret på standard-fertilitetsstudier hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHAMPIX kan have mindre eller moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
, søvnighed og forbigående bevidsthedstab og kan derfor have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at føre bil, betjene komplekse maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

Rygeophør er, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, forbundet med forskellige symptomer. Eksempelvis er følgende symptomer set hos patienter, der prøvede på at holde op med at ryge: dysfori og nedtrykt sindstilstand; søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede; angst; koncentrationsbesvær; rastløshed; nedsat hjerterytme; øget appetit eller vægtøgning. Der er i CHAMPIX-undersøgelserne ikke anvendt design eller analyser for at skelne mellem bivirkninger, der var forbundet med den anvendte studiemedicin og bivirkninger, der var forbundet med nicotinophør. Bivirkningerne anført i tabellen nedenfor er baseret på evaluering af data fra fase 2-3 studier (udført før markedsføring) og opdateret i.h.t. poolede data fra 18 placebokontrollerede studier (udført både før og efter markedsføring) og inkluderer ca. 5.000 patienter behandlet med vareniclin.

Hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 1 mg 2 gange dagligt efter en initial titreringsperiode er den hyppigste bivirkning kvalme (28,6%). Kvalme forekommer i de fleste tilfælde tidligt i behandlingsforløbet, og den er mild til moderat. Kvalmen resulterede sjældent i seponering af behandling.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver alle bivirkninger, som ses med en incidens større end placebo. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser og hyppighed (meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) og sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

Systemorganklasser	**Bivirkninger**
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Nasopharyngitis
Almindelig	Bronkitis, sinuitis
Ikke almindelig	Svampeinfektion, virusinfektion
Blod- og lymfesystem	
Sjælden	Nedsat antal blodplader
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit
Ikke almindelig	Hyperglykæmi
Sjælden	Diabetes mellitus, polydipsi
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Drømmeforstyrrelser, søvnløshed
Ikke almindelig	Selvmordstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression*, angst*, hallucinationer*, øget libido, nedsat libido
Sjælden	Psykose, søvngængeri, abnorm adfærd,dysfori, bradyfreni
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, tremor, letargi, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn-vågencyklus
Ikke kendt	Forbigående bevidsthedstab
Øjne	
Ikke almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter
Sjælden	Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Tinnitus

Systemorganklasser	Bivirkninger
Hjerte	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens
Sjælden	Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølge-amplitude i ekg
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk, hedestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø, hoste
Ikke almindelig	Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, halsirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom (*upper-airway cough syndrom*), næseflåd
Sjælden	Laryngeal smerte, snorken
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Ikke almindelig	Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, ructus, aftøs stomatitis, gingivalsmerter
Sjælden	Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved
Sjælden	Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasmer, muskuloskeletale brystsmerter
Sjælden	Ledstivhed, costochondritis
Nyre og urinveje	
Ikke almindelig	Pollakisuri, nykturi
Sjælden	Glykosuri, polyuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Menorrhagi
Sjælden	Udflåd, seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Brystsmerter, træthed
Ikke almindelig	Ubehag i brystet, influenzalignende symptomer, pyreksi, asteni, utilpashed
Sjælden	Kuldefølelse, cyster
Undersøgelser	
Almindelig	Abnorm levertest
Sjælden	Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet
* frekvenserne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring.	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier før markedsføring.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

Vareniclin kan fjernes ved dialyse, hvilket blev vist hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2). Der er dog ingen erfaring med dialyse efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet: midler mod afhængighedsforstyrrelser: midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03

Virkningsmekanisme

Vareniclin bindes med høj affinitet og selektivitet til α4β2 neuronale nicotin-acetylcholin receptorer. Her virker det som en partiel agonist, det vil sige en forbindelse, der både viser agonist-virkning, men som er mindre virkningsfuld end nicotin, og som har antagonist-virkning ved tilstedeværelse af nicotin.

Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* og neurokemiske undersøgelser *in vivo* har vist, at vareniclin bindes til α4β2 neuronale nicotin-acetylcholin receptorer og stimulerer receptor-medieret aktivitet. Dette sker dogved et signifikant lavere niveau end hos nicotin. Nicotin konkurrerer om det samme humane α4β2 nAChR bindingssted, for hvilket vareniclin har højere affinitet. Vareniclin kan derfor effektivt blokere nicotins evne til fuldt ud at aktivere α4β2 receptorer og det mesolimbiske dopaminsystem. Dette er den neuronale mekanisme, der ligger til grund for forstærkning og belønningsoplevelse ved rygning. Vareniclin er meget selektivt og bindes mere til α4β2-receptorundertyper (Ki=0,15-nM) end til nogen andre af de almindelige nicotinreceptorer (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki=620 nM, α1βγδ Ki=3.400 nM) eller til ikke-nicotinreceptorer og transportsystemer (Ki>1 μM, på nær 5-HT3 receptorer: Ki=350 nM).

Farmakodynamisk virkning

CHAMPIX effekt ved rygeophør beror på vareniclins partielle agonist virkning på α4β2-receptorerne. Her fremkalder dets binding en effekt, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne på rygetrang og abstinenser (agonist virkning). Ved at hindre nicotin i at virke på α4β2-receptorerne (antagonist virkning) nedsætter det samtidig belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rygestop har større sandsynlighed for at lykkes hos patienter, der er motiverede for at stoppe med at ryge og som modtager yderligere rådgivning og støtte.

Effekten af CHAMPIX til rygeophør er vist i 3 kliniske studier med kroniske cigaretrygere (≥10 cigaretter per dag). 2.619 patienter fik CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (dosistitreret i løbet af den første uges behandling), 669 patienter fik bupropion 150 mg 2 gange dagligt (ligeledes dosistitreret) og 684 patienter fik placebo.

Sammenlignende kliniske studier
2 identiske, dobbeltblindede kliniske studier sammenlignede virkningen af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt), depotformuleret bupropion (150 mg 2 gange dagligt) og placebo ved rygeophør. I disse

studier, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af 40 uger uden behandling.

Det primære endepunkt for de 2 studier, er den 4 ugers vedvarende kvit-rate (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) fra uge 9 til og med uge 12, som er bekræftet ved måling af carbonmonoxid (CO). Det primære endepunkt for CHAMPIX viste statistisk overlegenhed over for bupropion og placebo.

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate, CA) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle deltagere, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm.

4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W-CQR	CA Uge 9-52	4W-CQR	CA Uge 9-52
CHAMPIX	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%
Oddsratio CHAMPIX *vs.* placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Oddsratio CHAMPIX *vs.* bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patienter, der rapporterer om rygetrang, rygeophør og forstærkende virkning af rygning
I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og rygeophør signifikant nedsat hos patienter randomiseret til CHAMPIX sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo har CHAMPIX desuden en signifikant reducerende effekt på de forstærkende virkninger af rygningen, der kan føre til, at de patienter, der ryger under behandlingen, ikke kan komme af med deres rygevaner. Vareniclins virkning på trangen til at ryge, på rygeophøret og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

Fastholdelse af afholdenhed
Det tredje studie vurderer den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX for at fastholde rygeophør. Patienterne i dette studie (n=1.927) modtog CHAMPIX open-label 1 mg 2 gange dagligt i 12 uger. Patienter, der var stoppet med at ryge ved uge 12, blev derefter randomiseret til at få enten CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) eller placebo i yderligere 12 uger i en total studieperiode på 52 uger.

Det primære endepunkt var en CO-bekræftet afholdenhedsrate (CA) fra uge 13 til og med uge 24 i den dobbelt-blindede behandlingsperiode. De vigtigste sekundære endepunkter var CA for uge 13 til og med uge 52.

Dette studie viste den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde rygeophør sammenlignet med placebo. Overlegenhed i forhold til placebo for CA var fastholdt til og med uge 52. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Difference (95% CI)	Oddsratio (95% CI)
CA* uge 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26.2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* uge 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate)

På nuværende tidspunkt er den kliniske erfaring med anvendelse af CHAMPIX til sorte ikke tilstrækkelig til, at klinisk effekt kan afgøres.

Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5
Virkning og sikkerhed af vareniclin er blevet undersøgt hos rygere, der havde muligheden for at holde op med at ryge mellem uge 1 og 5 af behandlingen. I dette 24-ugers studie fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en 12-ugers opfølgningsfase uden behandling. 4W-CQR (uge 9-12) for vareniclin og placebo var hhv. 53,9% og 19,4% (difference = 34,5%; 95% CI: 27,0%-42,0%) og CA uge 9-24 var 35,2% (vareniclin) *vs.* 12,7% (placebo) (difference = 22,5%; 95% CI: 15,8%-29,1%). Patienter, der ikke ønsker eller er ude af stand til at fastsætte en ophørsdato inden for 1-2 uger, bør tilbydes, at påbegynde behandlingen og derefter vælge deres egen ophørsdato inden for 5 uger.

Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med CHAMPIX
CHAMPIX blev evalueret i et dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med CHAMPIX, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=249) eller placebo (n=245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget CHAMPIX for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

Patienter, der blev behandlet med CHAMPIX, havde en højere forekomst af CO-bekræftet afholdenhed i uge 9-12 og fra uge 9 til uge 52 sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* uge 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Gradvis metode til at stoppe med at ryge
CHAMPIX blev evalueret i et 52 ugers dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50% ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50% fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med CHAMPIX, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53) p<0,0001
CA* uge 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50)

	p<0,0001

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Sikkerhedsprofilen for CHAMPIX i dette studie var i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev set i studierne forud for markedsføringen.

Patienter med kardiovaskulær sygdom
CHAMPIX blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med patienter, der var diagnosticeret med stabil kardiovaskulær sygdom (anden end eller udover hypertension) for mere end 2 måneder siden. Patienterne blev randomiseret til CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uger og blev derefter fulgt i 40 uger efter behandling. 4W-CQR for vareniclin og placebo var hhv. 47,3% og 14,3% og CA uge 9-52 var 19,8% (vareniclin) *vs.* 7,4% (placebo).

Dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser blev vurderet af en blindet komite. Følgende hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen, blev set med en frekvens ≥ 1% i begge grupper under behandlingen (eller inden for 30 dage efter behandlingen): non-letal myokardieinfarkt (hhv. 1,1% *vs.* 0,3% for CHAMPIX og placebo) og hospitalsindlæggelse for angina pectoris (0,6% *vs.* 1,1%). I løbet af opfølgningsperioden uden behandling ind til uge 52 omfattede de hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen: Behov for koronar revaskularisering (2,0% *vs.* 0,6%), hospitalsindlæggelse for angina pectoris (1,7% *vs.* 1.1%) og ny-diagnosticeret perifer vaskulær sygdom (PVD) eller indlæggelse for PVD-operation (1,4% *vs.* 0,6%). Nogle af patienterne, der havde behov for koronar revaskularisering, blev opereret som led i behandling af non-letal myokardieinfarkt og hospitalsindlæggelse for angina. Kardiovaskulær død blev set hos 0,3% af patienterne i CHAMPIX-armen og hos 0,6% af patienterne i placebo-armen i løbet af det 52 uger lange studie.

En meta-analyse af 15 kliniske studier med ≥12 ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik CHAMPIX og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil CVD beskrevet ovenfor var inkluderet i meta-analysen.

Den vigtigste sikkerhedsanalyse omfattede hændelse og timing af et sammensat endepunkt af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)), defineret som kardio-vaskulær død, non-letal myokardieinfarkt og non-letal apopleksi. Disse hændelser blev vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet set blev der observeret et lille antal MACE under behandlingen i studierne fra meta-analysen (CHAMPIX 7 (0,17%); placebo 2 (0,07%)). Derudover blev der set et lille antal MACE op til 30 dage efter behandling (CHAMPIX 13 (0,31%); placebo 6 (0,21%)).

Meta-analysen viste, at der ved eksponering for CHAMPIX var en *hazard ratio* for MACE på 2,83 (95% konfidensinterval 0,76-10,55, p=0,12) for patienter under behandlingen og 1,95 (95% konfidensinterval 0,79-4,82, p=0,15) for patienter i op til 30 dage efter behandling. Dette svarer til en estimeret stigning på hhv. 6,5 MACE-tilfælde og 6,3 MACE-tilfælde pr. 1.000 patientår i relation til eksponering. *Hazard ratio* for MACE var højere hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer sammen med rygning end hos patienter uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end rygning. I meta-analysen var forekomsten af dødsfald (alle årsager) (CHAMPIX 6 (0,14%); placebo 7 (0,25%)) og kardiovaskulære dødsfald (CHAMPIX 2 (0,05%); placebo 2 (0,07%)) i sammenlignelige i CHAMPIX-armen og i placebo-armen.

Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen
CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i "Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen" (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik 4595 af de 6293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N=8058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko som defineret iht. Framingham-score.

Det primære endepunkt for kardiovaskulær risiko var tid til alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi under behandlingen. Dødsfald og kardiovaskulære bivirkninger blev vurderet af en blindet uafhængig komite.

Nedenstående skema viser forekomsten af MACE og Hazard ratio sammenlignet med placebo for alle behandlingsgrupper under behandling og kumulativt for behandling plus 30 dage og til og med studiets afslutning.

	CHAMPIX N=2016	**Bupropion N=2006**	**Nikotinplaster N=2022**	**Placebo N=2014**
Under behandling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Under behandling plus 30 dage				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Til og med afslutning af studiet				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Anvendelsen af CHAMPIX, bupropion og nikotinplaster var ikke forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos rygere behandlet i op til 12 uger og fulgt i op til 1 år sammenlignet med placebo, selvom det, på grund af det forholdsvis lave antal samlede bivirkninger, ikke kan udelukkes helt.

Patienter med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
Effekt og sikkerhed af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos patienter med mild til moderat KOL blev vist i et randomiseret dobbelt-blindet placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, inklusive lungesikkerhed.

Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) fremgår af tabellen herunder.

	4W-CQR	**CA Uge 9-52**
CHAMPIX (n=248)	42,3%	18,5%
Placebo (n=251)	8,8%	5,6%
Oddsratio (CHAMPIX *vs.* placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Patienter med svær depression i anamnesen
Virkningen af vareniclin blev bekræftet i et randomiseret, placebokontrolleret studie med 525 patienter med svær depression inden for de seneste 2 år eller i stabil behandling for depression. Rygeophørsraterne i denne population var sammenlignelig med den generelle population. CA-raten mellem uge 9 og 12 var 35,9 % i vareniclin-armen sammenlignet med 15,6 % i placebo-armen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)), og CA-raten mellem uge 9 og 52 hhv. 20,3 % og 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %) hos patienter, der tog vareniclin, var kvalme (27,0 % *vs*. 10,4 % i placebo-gruppen), hovedpine (16,8 % *vs.* 11,2 %), drømmeforstyrrelser (11,3 % *vs.* 8,2 %), søvnløshed (10,9 % *vs.* 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % *vs.* 8,2 %). De psykiatriske skalaer viste ingen forskel mellem vareniclin- og placebo-grupperne, og samlet set var der ingen forværring af depression eller andre psykiatriske symptomer i løbet af studiet i nogen af behandlingsgrupperne.

Patienter med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse
Vareniclins sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et dobbelt-blindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Deltagerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 12 uger.

De hyppigste bivirkninger i vareniclin-gruppen var kvalme (23,8% *vs.* 14,0% i placebo-gruppen), hovedpine (10,7% *vs.* 18,6% i placebo-gruppen) og opkastning (10,7% *vs.* 9,3% i placebo-gruppen). Blandt neuropsykiatriske bivirkninger var søvnløshed den eneste rapporterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og sås hos ≥ 5% af patienterne og med højere incidens i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen (9,5% *vs.* 4,7%).

Der blev ikke set forværring af skizofreni i nogen af behandlingsgrupperne målt efter psykiatriske skalaer, og der var ingen ændring i ekstrapyramidale tegn. Der var flere patienter i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd før inklusion (anamnese) og efter endt aktiv behandling (på dag 33 til 85 efter sidste behandlingsdosis). Under aktiv behandling var incidencen af selvmordsrelaterede hændelser sammenlignelig mellem vareniclin- og placebo-gruppen (hhv. 11% *vs.* 9,3%). Procentdelen af patienter med selvmordsrelaterede hændelser i den aktive behandlingsfase sammenlignet med fasen efter behandling var uændret i vareniclin-gruppen. I placebo-gruppen var procentdelen lavere i fasen efter behandling. Selvom der ikke var fuldbyrdede selvmord, var der et selvmordsforsøg hos en patient i vareniclin-gruppen; denne patient havde flere lignende selvmordsforsøg i anamnesen. De begrænsede data fra dette ene rygeophørsstudie er ikke tilstrækkelige til at drage endelige konklusioner omkring sikkerheden hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse.

Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie af forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse
Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykisk forstyrrelse (psykiatrisk kohorte, N=4074) og forsøgspersoner uden tidligere psykisk forstyrrelse (ikke-psykiatrisk kohorte, N=3984). Forsøgspersoner i alderen 18-75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg to gange dagligt, bupropion SR 150 mg to gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.
Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige angsttilfælde, depression, følen sig unormal, eller fjendtlighed, og/eller moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, mordtanker, mani, panik, paranoia, psykose, suicidaltanker, suicidaladfærd eller gennemført selvmord.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og risikodifferenser (RD'er) (95 % CI) vs placebo i den **ikke-psykiatriske kohorte**.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for alvorlige NPS bivirkninger (AE) af svær grad:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin	**Bupropion**	**Nikotinplaster**	**Placebo**
Antal behandlede patienter	990	989	1006	999
Sammensat primært endepunkt for NPS AE n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % CI) vs placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE = bivirkning, NRT = Nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Hyppigheden af hændelser i det sammensatte endepunkt var lav for alle behandlingsgrupper og var identiske med eller lavere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den ikke-psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI var lavere end eller inkluderede nul).

Procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var den samme for vareniclin- og placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin **N=990 n (%)**	**Bupropion** **N=989 n (%)**	**Nikotinplaster** **N=1006 n (%)**	**Placebo** **N=999 n (%)**
Under behandlingen				
Antal vurderet	988	983	996	995
Suicidaladfærd og/eller -tanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidaladfærd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Under opfølgning				
Antal vurderet	807	816	800	805
Suicidaladfærd og/eller -tanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	0
Suicidaltanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der forekom ét gennemført selvmord under behandlingen af en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorte.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og RD'er (95 % CI) vs placebo i den **psykiatriske kohorte**. Endepunktets individuelle komponenter er også vist.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for NPS AE af svær grad:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin	**Bupropion**	**Nikotinplaster**	**Placebo**
Antal behandlede patienter	1026	1017	1016	1015
Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) vs placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):	5 (0,5)	4 (0,4)		
Angst[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føler sig unormal[a]	0	0	0	0
Fjendtlighed[a]	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agitation[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Hallucinationer[b]	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Suicidaltanker[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Mani[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik[b]	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Psykose[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidal adfærd[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Suicidaltanker[b]	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Gennemført selvmord[b]			0	0
Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = bivirkning, [a]Grad = AE af svær grad, [b]Grad = AE af moderat og svær intensitet, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der blev rapporteret flere hændelser for patienter i den psykiatriske kohorte i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorte. Forekomsten af hændelser for det sammensatte endepunkt var højere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo, men brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en signifikant øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI inkluderede nul).

I den psykiatriske kohorte var procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) den samme for vareniclin- og placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin **N=1026** **n (%)**	**Bupropion** **N=1017** **n (%)**	**Nikotinplaster** **N=1016** **n (%)**	**Placebo** **N=1015** **n (%)**
Under behandlingen				
Antal vurderet	1017	1012	1006	1006
Suicidaladfærd	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)

og/eller -tanker				
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidaltanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Under opfølgning				
Antal vurderet	833	836	824	791
Suicidaladfærd og/eller -tanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidaladfærd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

Der blev ikke rapporteret nogen gennemførte selvmord i den psykiatriske kohorte.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.
I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk superioritet ift. CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste effektresultater er opsummeret i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte	**Psykiatrisk kohorte**
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniclin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3 %)
Nikotinplaster	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi		
Vareniclin vs 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 vs placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclin vs bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclin 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 (%)		
Vareniclin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
Nikotinplaster	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi		
Vareniclin vs placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,5 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclin vs bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclin vs NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate), CI = konfidensinterval, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier
Analyser af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der behandles med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nicotinsubstitution eller bupropion.

Seponering
Seponeringsraten på grund af bivirkninger er 11,4% for vareniclin sammenlignet med 9,7% for placebo. I denne gruppe er seponeringsraten for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev

behandlet med vareniclin: kvalme (2,7% versus 0,6% for placebo), hovedpine (0,6% versus 1,0% for placebo), søvnløshed (1,3% versus 1,2% for placebo) og unormale drømme (0,2% versus 0,2% for placebo).

Analyser af kliniske studier:

En meta-analyse af 5 randomiserede, dobbelt-blinde, placebokontrollerede studier, der omfattede 1.907 patienter (1.130 vareniclin og 777 placebo), blev udført for at vurdere selvmordstanker og -adfærd rapporteret efter Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denne meta-analyse omfattede et studie (n=127) med patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i anamnesen og et andet studie (n=525) med patienter med depression i anamnesen. Resultaterne viste ingen øget forekomst af selvmordstanker og/eller -adfærd hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med patienter, der fik placebo, som vist i tabellen herunder. Af de 55 patienter, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd, var 48 (24 vareniclin og 24 placebo) fra de to studier, der inkluderede patienter med skizofreni/skizoaffektiv lidelse eller depression i anamnesen. Kun få patienter rapporterede om disse hændelser i de øvrige tre studier (4 vareniclin og 3 placebo).

Antal patienter og risikoratio for selvmordstanker og/eller -adfærd rapporteret efter C-SSRS fra en meta-analyse af 5 kliniske studier, der sammenlignede vareniclin med placebo:

	Vareniclin (n=1.130)	**Placebo** (n=777)
Patienter med selvmordstanker og/eller -adfærd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Eksponering i patientår	325	217
Risikoratio # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Af disse rapporterede en patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd
** Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtet for hvert studie
# RR af incidensrater for hver 100 patientår

En meta-analyse af 18 dobbelt-blinde, randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier blev udført for at vurdere vareniclins neuropsykiatriske sikkerhed. Disse studier inkluderede de 5 studier, der er beskrevet ovenfor, som brugte C-SSRS-skalaen, og omfattede i alt 8.521 patienter (5.072 vareniclin og 3.449 placebo), hvoraf nogle havde psykiatriske lidelser. Resultaterne viste samme incidens af kombinerede neuropsykiatriske bivirkninger – bortset fra søvnlidelser – hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Risikoratio (RR) var 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). De poolede data fra disse 18 studier viser sammenlignelige incidensrater for de enkelte kategorier af psykiatriske bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, fik placebo. Tabellen nedenunder beskriver de hyppigst (< 1%) rapporterede kategorier af bivirkninger, der vedrører psykiatrisk sikkerhed, med undtagelse af søvnlidelser og søvnforstyrrelser.

Psykiatriske bivirkninger, der optræder hos ≥ 1% af patienterne fra poolede data fra 18 kliniske studier:

	Vareniclin (n=5.072)	**Placebo** (n=3.449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Lidelser og forstyrrelser med nedtrykthed	179 (3,5)	108 (3,1)
Affektive lidelser og forstyrrelser IKA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* IKA: ikke klassificeret andetsteds
Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

Observationsstudier

Fire observationsstudier, der hver omfattede 10.000 til 30.000 vareniclinbrugere i de justerede analyser, sammenlignede risikoen for alvorlige neurospykiatriske hændelser, herunder neurospykiatriske indlæggelser samt dødelig og ikke-dødelig selvskade hos de patienter, der blev

behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution eller bupropion. Alle studier var retrospektive kohortestudier og inkluderede patienter med og uden psykiatriske lidelser i anamnesen. Alle studier anvendte statistiske metoder til kontrol af forstyrrende faktorer (*counfounders*), herunder ordinering baseret på præference for ordination af vareniclin til mere raske patienter, selvom der er en mulighed for, at korrektionen ikke har været helt effektiv (*residual confounding*).

To af studierne fandt ikke nogen forskel i risikoen for neuropsykiatriske indlæggelser hos vareniclinbrugerne sammenlignet med dem, der brugte nikotinplastre (*hazard ratio* [HR] 1,14; 95% konfidensinterval [CI]: 0,56-2,34 i det første studie og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 i det andet studie). Den statistiske mulighed for at finde forskelle i de to studier var begrænset. Det tredje studie viste ingen forskel i risikoen for psykiatriske bivirkninger, diagnosticeret under et besøg på en akutafdeling eller ved indlæggelse, hos vareniclinbrugere sammenlignet med bupropionbrugere (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Baseret på indberetninger efter markedsføringen kan bupropion være forbundet med neuropsykiatriske bivirkninger.

Det fjerde studie viste ingen evidens for højere risiko for dødelig og ikke-dødelig selvskade (HR på 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) hos de patienter, der fik ordineret vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution. Konstateret selvmord var sjældent i løbet af de første tre måneder efter, at patienterne påbegyndte en hvilken som helst lægemiddelbehandling (to tilfælde blandt 31.260 vareniclinbrugere og seks tilfælde blandt 81.545 nicotinsubstitionsbrugere).

Graviditetskohortestudie

Et populationsbaseret kohortestudie sammenlignede spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero* (N=335), med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten (N=78.412), og spædbørn født af mødre som ikke røg (N=806.438). Spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero,* havde, sammenlignet med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten, i dette studie færre medfødte misdannelser (3,6 % vs. 4,3 %), dødfødsel (0,3 % vs. 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % vs. 7,9 %), lille i forhold til gestationsalder (12,5 % vs. 17,1 %) og præterm primær vandafgang (3,6 % vs. 5,4 %).

Pædiatrisk population

Vareniclins virkning og sikkerhed er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 312 patienter i alderen 12 til 19 år, som i gennemsnit røg mindst 5 cigaretter om dagen i de 30 dage op til rekrutteringen, og som havde en score på mindst 4 på skalaen Fagerström Testen for nikotinafhængighed. Patienterne blev stratificeret efter alder (12-16 år og 17-19 år) og efter legemsvægt (≤ 55 kg og > 55 kg). Efter 2 ugers titrering fik de patienter, der var randomiseret til vareniclin, og som havde en legemsvægt > 55 kg, 1 mg to gange dagligt (højdosisgruppe) eller 0,5 mg to gange dagligt (lavdosisgruppe), mens de patienter, der havde en legemsvægt ≤ 55 kg, fik 0,5 mg to gange dagligt (højdosisgruppe) eller 0,5 mg én gang dagligt (lavdosisgruppe). Patienterne fik behandling i 12 uger efterfulgt af en 40-ugers periode uden behandling og alderssvarende rådgivning igennem hele studiet.

Nedenstående tabel fra ovennævnte pædiatriske studie viser en sammenligning af vedvarende afholdenhedsrater (continuous abstinence rates (CAR)) fra uge 9-12 (bekræftet ved urintest for cotinin) for hele analysesættets samlede studiepopulation og populationen i alderen 12-17 år.

CAR 9-12 (%)	Samlet n/N (%)	12 til 17 år n/N (%)
Højdosis-vareniclin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Lavdosis-vareniclin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Behandlingssammenligning	**Odds ratio i CAR 9-12 (95 % CI) [p-værdi]**	
Højdosis-vareniclin vs. placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lavdosis-vareniclin vs. placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

** Denne p-værdi anses ikke for statistisk signifikant. De forudspecificerede statistiske testprocedurer stoppede testningen, efter at sammenligningen af behandling med højdosis-vareniclin vs. placebo i det overordende studie ikke opnåede statistisk signifikans.*

CI = konfidensinterval; N = antal randomiserede forsøgsdeltagere; n = antal forsøgsdeltagere, som ved hvert besøg fra uge 9 til 12 (inklusive) rapporterede 'ingen rygning' og 'ingen brug af andre nikotinholdige produkter siden sidste studiebesøg/sidste kontakt' (på opgørelsen over nikotinforbrug), og hos hvem ophøret blev bekræftet på baggrund af urintest for cotinin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af vareniclin opnås der typisk maksimal plasmakoncentration efter 3-4 timer. Efter administration af flere orale doser hos frivillige, raske forsøgspersoner blev steady state opnået inden for 4 dage. Absorptionen er stort set total efter oral administration, og den systemiske tilgængelighed er høj. Vareniclins orale biotilgængelighed af vareniclin bliver hverken påvirket af fødeindtag eller tidspunkt for dosering.

Fordeling

Vareniclin fordeles i vævet, herunder hjernen. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 415 liter (%CV=50) ved steady state. Vareniclins plasmaproteinbinding er lav (≤20%), og den er uafhængig af både alder og nyrefunktion. Hos gnavere krydser vareniclin placenta og udskilles i modermælken.

Biotransformation

Vareniclin metaboliseres minimalt og 92% udskilles uomdannet med urinen og mindre end 10% udskilles som metabolitter. Mindre betydningsfulde metabolitter i urinen omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. I kredsløbet udgør vareniclin 91 % af al lægemiddelrelateret materiale. Mindre betydningsfulde metabolitter i kredsløbet omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

In vitro-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer CYP450-enzymer (IC50>6.400 ng/ml). Følgende P450-enzymer er undersøgt for hæmning: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. *In vitro* inducerede vareniclin desuden ikke aktiviteten af CYP450-enzymerne 1A2 og 3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken af stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymer.

Elimination

Halveringstiden for vareniclin er cirka 24 timer. Renal elimination af vareniclin sker fortrinsvis ved glomerulær filtration samt ved aktiv tubulær sekretion via organiske kationtransporter, OCT2 (se pkt. 4.5).

Linearitet/non-linearitet

Vareniclin udviser lineær kinetik, når det gives som enkeltdoser (0,1 mg til 3 mg) eller som gentagne doser 1 mg til 3 mg per dag.

Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

Der er ingen forskelle af klinisk betydning i vareniclins farmakokinetik med hensyn til alder, race, køn, rygerstatus eller samtidig brug af anden medicin. Dette er vist i specifikke farmakokinetiske forsøg og i farmakokinetiske populationsanalyser.

Nedsat leverfunktion
På grund af fraværet af signifikant hepatisk metabolisme er vareniclins farmakokinetik upåvirket hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Vareniclins farmakokinetik er uændret hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) var vareniclinniveauet øget 1,5 gange sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance >80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er vareniclinniveauet øget 2,1 gange. Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie blev vareniclin effektivt fjernet ved dialyse (se pkt. 4.2).

Ældre
Vareniclins farmakokinetik hos ældre patienter med normal nyrefunktion (i alderen 65–75 år) svarer til den for yngre voksne patienter (se pkt. 4.2). For ældre patienter med nedsat nyrefunktion se pkt. 4.2.

Pædiatrisk population
Efter enkeltdosis og efter multiple doser til pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (begge inklusive) var vareniclins farmakokinetik stort set dosis-proportional i det undersøgte dosisinterval på 0,5-2 mg dagligt. Det systemiske niveau ved *steady-state* hos unge med legemsvægt >55 kg, vurderet ved $AUC_{(0-24)}$, var sammenligneligt med hvad der er set for samme doser hos voksne. Hos unge med legemsvægt ≤55 kg blev der efter indgift af 0,5 mg 2 gange dagligt set et vareniclin-niveau ved *steady-state*, der gennemsnitligt var højere (ca. 40%) sammenlignet med voksne. Det frarådes at anvende CHAMPIX hos pædiatriske patienter, eftersom der ikke er påvist virkning i denne population (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion. Hos hanrotter, der får vareniclin i 2 år, ses der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkom fra rotter, der får vareniclin, mens de er drægtige, udviser nedsat fertilitet og øget "auditory startle response" (se pkt. 4.6). Disse virkninger ses kun ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Ikke-kliniske data peger på, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nicotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Calciumhydrogenphosphat, vandfri

Croscarmellosenatrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Indigotin I (E132)
Triacetin

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Beholder: 2 år.
Blister: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
HDPE beholder: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedr. opbevaring.

6.5 Emballagetype of pakningsstørrelser

Vedligeholdelsespakninger:
PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 112 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 140 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

HDPE beholder med polypropylen børnesikret lukning og aluminiumsfolie/polyethylen forsegling, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/360/002
EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26. september 2006
Dato for seneste fornyelse: 29. juni 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. maj 2023

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter
CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 filmovertrukken tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).
1 filmovertrukken tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukkne tabletter

0,5 mg filmovertrukne tabletter på 4 mm x 8 mm: Hvide, kapselformede, bikonvekse tabletter præget "Pfizer" på den ene side og "CHX 0.5" på den anden side.

1 mg filmovertrukne tabletter på 5 mm x 10 mm: Lyseblå, kapselformede, bikonvekse tabletter præget "Pfizer" på den ene side og "CHX 1.0" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CHAMPIX er indiceret til rygeophør hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg vareniclin 2 gange dagligt efter 1 uges dosistitrering på følgende måde:

Dag 1-3:	0,5 mg 1 gang dagligt
Dag 4-7:	0,5 mg 2 gange dagligt
Dag 8-resten af behandlingen	1 mg 2 gange dagligt

Patienten bør fastsætte en dato for rygestop. CHAMPIX-behandlingen bør sædvanligvis begynde 1-2 uger før denne dato (se pkt. 5.1). Patienter bør behandles med CHAMPIX i 12 uger.

Patienter, der med succes er stoppet med at ryge efter 12 uger, kan overveje at tage yderligere en kur på 12 uger med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde afholdenheden (se pkt. 5.1).

En gradvis metode til at stoppe med at ryge ved hjælp af CHAMPIX bør overvejes for patienter, som ikke kan eller vil stoppe på én gang. Patienterne skal reducere rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe med at ryge ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal patienterne fortsætte med at tage CHAMPIX i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der er motiveret for at stoppe med at ryge, og som det ikke er lykkedes at stoppe under tidligere CHAMPIX-behandling, eller som er begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning, kan have gavn af et nyt forsøg på rygestop med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Hos patienter, der ikke kan tolerere bivirkningerne ved CHAMPIX, kan dosis midlertidigt eller permanent reduceres til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Risikoen for at begynde at ryge igen efter behandling er højest i perioden umiddelbart efter, at behandlingen er slut. Aftrapning af dosis kan overvejes i de tilfælde, hvor der er høj risiko for, at patienten vil begynde at ryge igen (se pkt. 4.4).

Ældre
Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Da ældre patienter oftere har nedsat nyrefunktion, bør der hos disse patienter tages særligt hensyn til nyrestatus.

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min) til moderat (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der oplever generende bivirkninger, bør dosis nedsættes til 1 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede dosis af CHAMPIX hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er 1 mg 1 gang dagligt. Dosis bør begynde med 0,5 mg 1 gang dagligt i de første 3 dage og derefter øges til 1 mg 1 gang dagligt. Behandling med CHAMPIX af patienter med nyresygdom i sidste stadie kan ikke anbefales, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
Det frarådes at anvende CHAMPIX hos pædiatriske patienter, idet der ikke er påvist virkning i denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration
CHAMPIX er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand.
CHAMPIX kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af at holde op med at ryge

De fysiologiske ændringer, som rygeophør forårsager, hvad enten det gennemføres med eller uden CHAMPIX, kan ændre farmakokinetikken eller farmakodynamikken af visse lægemidler (f.eks. theofylin, warfarin og insulin). For sådanne lægemidler kan det være nødvendigt med en dosisjustering. Da rygning inducerer CYP1A2, kan rygeophør resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af CYP1A2-substrater.

Neuropsykiatriske symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, angst, psykose, humørsvingninger, aggressiv adfærd, depression, selvmordstanker og selvmordsadfærd samt selvmordsforsøg hos patienter, der forsøgte at holde op med at ryge ved hjælp af CHAMPIX.

Et stort, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie blev udført for at sammenligne risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter med og uden tidligere

psykisk sygdom, der blev behandlet med vareniclin, bupropion, nikotinplastre eller placebo med henblik på rygestop. Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af neuropsykiatriske bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring.

Brugen af vareniclin hos patienter med eller uden tidligere psykisk forstyrrelse var ikke forbundet med en øget risiko for alvorlige, neuropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte, primære endepunkt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber** - *Studie med forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*).

Nedtrykthed, dog sjældent med selvmordstanker eller selvmordsforsøg, kan være en følge af nikotinophør.

Klinikere skal være opmærksomme på mulig fremkomst af alvorlige neuropsykiatriske symptomer hos patienter, der prøver at stoppe med at ryge med eller uden behandling. Hvis der forekommer alvorlige neuropsykiatriske symptomer under behandlingen med vareniclin, skal patienterne omgående seponere vareniclin og kontakte en læge med henblik på revurdering af behandlingen.

Tidligere psykiske forstyrrelser
Rygestop, med eller uden farmakoterapi, har været forbundet med eksacerbation af underliggende psykisk sygdom (f.eks. depression).

CHAMPIX-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykisk sygdom (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopforsøg blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med tidligere psykisk forstyrrelse sammenlignet med patienter uden tidligere psykisk forstyrrelse, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med tidligere psykisk sygdom, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

Kramper

Der er set krampetilfælde hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Kramperne sås både hos patienter med og uden kramper i anamnesen. CHAMPIX bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

Seponering

Efter endt behandling medførte seponering af CHAMPIX, at op til 3% af patienterne oplevede øget irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnløshed. Lægen bør informere patienten om dette og overveje, om det er nødvendigt at nedtrappe behandlingen.

Kardiovaskulære hændelser

Patienter, der tager CHAMPIX, skal informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår nye kardiovaskulære symptomer, eller hvis eksisterende kardiovaskulære symptomer forværres, og omgående søge læge eller skadestue, hvis de oplever tegn og symptomer på myokardieinfarkt eller apopleksi (se pkt. 5.1).

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske symptomer som hævelser i ansigtet, munden (tunge, læber og gummer), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde set livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejrtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og straks kontakte lægen.

Kutane reaktioner

Efter markedsføring er der også set sjældne, men alvorlige tilfælde af hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos patienter i behandling med vareniclin. Da disse hudreaktioner kan være livstruende, skal patienter seponere behandlingen ved det første tegn på udslæt eller hudreaktion og straks kontakte lægen.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På baggrund af vareniclins karakteristika og den hidtidige kliniske erfaring har CHAMPIX ingen lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning. CHAMPIX og de nedenfor nævnte lægemidler, kan administreres samtidigt, uden det er nødvendigt at dosisjustere.

In vitro-forsøg tyder på, at det er usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken for stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymer.

Da metabolismen af vareniclin endvidere udgør mindre end 10% af dets clearance, er det usandsynligt, at aktive stoffer, der påvirker CYP450-systemet, vil ændre farmakokinetikken af vareniclin (se pkt. 5.2). Dosisjustering af CHAMPIX er derfor ikke nødvendig.

In vitro-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer human renal transport-proteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin – se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

Metformin

Vareniclin påvirker ikke farmakokinetikken for metformin. Metformin har ingen effekt på vareniclins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig administration af cimetidin og vareniclin øger den systemiske eksponering af vareniclin med 29% på grund af nedsat renal clearance af vareniclin. Ved samtidig administration af cimetidin anbefales dosisjustering ikke til patienter med normal nyrefunktion eller patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Samtidig behandling med cimetidin og vareniclin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Digoxin

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for digoxin i steady state.

Warfarin

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for warfarin. Protrombintid (INR) påvirkes ikke af vareniclin. Rygeophør kan i sig selv medføre ændringer i farmakokinetikken af warfarin (se pkt. 4.4).

Alkohol

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om potentielle interaktioner mellem alkohol og vareniclin. Efter markedsføringen er der rapporteret om en øget berusende virkning af alkohol hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, men der er ikke etableret en årsagssammenhæng.

Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

Bupropion

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken af bupropion i steady state.

Nicotinsubstitution

Når vareniclin og transdermal nicotinsubstitution blev anvendt samtidigt hos rygere i 12 dage, var der et statistisk signifikant fald i det gennemsnitlige systoliske blodtryk (gennemsnitligt 2,6 mmHg) målt på den sidste dag i undersøgelsen. I dette kliniske studie var incidencen af kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed, dyspepsi og træthed større i kombinationsgruppen end hos gruppen der kun fik nicotinsubstitution.

Sikkerhed og effekt af CHAMPIX i kombination med andre typer rygeophør er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af vareniclin (se pkt. 5.1).
Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vareniclin undgås under graviditeten (se pkt. 5.1).

Amning

Det vides ikke om vareniclin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyreforsøg har vist tegn på, at vareniclin udskilles i modermælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CHAMPIX skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

Non-kliniske data afslørede ingen risiko hos mennesker baseret på standard-fertilitetsstudier hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHAMPIX kan have mindre eller moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
, søvnighed og forbigående bevidsthedstab og kan derfor have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at føre bil, betjene komplekse maskiner

eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

Rygeophør er, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, forbundet med forskellige symptomer. Eksempelvis er følgende symptomer set hos patienter, der prøvede på at holde op med at ryge: dysfori og nedtrykt sindstilstand; søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede; angst; koncentrationsbesvær; rastløshed; nedsat hjerterytme; øget appetit eller vægtøgning. Der er i CHAMPIX-undersøgelserne ikke anvendt design eller analyser for at skelne mellem bivirkninger, der var forbundet med den anvendte studiemedicin og bivirkninger, der var forbundet med nicotinophør. Bivirkningerne anført i tabellen nedenfor er baseret på evaluering af data fra fase 2-3 studier (udført før markedsføring) og opdateret i.h.t. poolede data fra 18 placebokontrollerede studier (udført både før og efter markedsføring) og inkluderer ca. 5.000 patienter behandlet med vareniclin.

Hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 1 mg 2 gange dagligt efter en initial titreringsperiode er den hyppigste bivirkning kvalme (28,6%). Kvalme forekommer i de fleste tilfælde tidligt i behandlingsforløbet, og den er mild til moderat. Kvalmen resulterede sjældent i seponering af behandling.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver alle bivirkninger, som ses med en incidens større end placebo. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser og hyppighed (meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) og sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Nasopharyngitis
Almindelig	Bronkitis, sinuitis
Ikke almindelig	Svampeinfektion, virusinfektion
Blod- og lymfesystem	
Sjælden	Nedsat antal blodplader
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit
Ikke almindelig	Hyperglykæmi
Sjælden	Diabetes mellitus, polydipsi
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Drømmeforstyrrelser, søvnløshed
Ikke almindelig	Selvmordstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression*, angst*, hallucinationer*, øget libido, nedsat libido
Sjælden	Psykose, søvngængeri, abnorm adfærd, dysfori, bradyfreni
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, tremor, letargi, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn-vågencyklus
Ikke kendt	Forbigående bevidsthedstab
Øjne	
Ikke almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter

Systemorganklasser	Bivirkninger
Sjælden	Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens
Sjælden	Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølge-amplitude i ekg
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk, hedestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø, hoste
Ikke almindelig	Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, halsirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom (*upper-airway cough syndrom*), næseflåd
Sjælden	Laryngeal smerte, snorken
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Ikke almindelig	Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, ructus, aftøs stomatitis, gingivalsmerter
Sjælden	Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved
Sjælden	Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasmer, muskuloskeletale brystsmerter
Sjælden	Ledstivhed, costochondritis
Nyre og urinveje	
Ikke almindelig	Pollakisuri, nykturi
Sjælden	Glykosuri, polyuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Menorrhagi
Sjælden	Udflåd, seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Brystsmerter, træthed
Ikke almindelig	Ubehag i brystet, influenzalignende symptomer, pyreksi, asteni, utilpashed
Sjælden	Kuldefølelse, cyster
Undersøgelser	
Almindelig	Abnorm levertest
Sjælden	Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet
* frekvenserne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring.	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier før markedsføring.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

Vareniclin kan fjernes ved dialyse, hvilket blev vist hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2). Der er dog ingen erfaring med dialyse efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet: midler mod afhængighedsforstyrrelser: midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03

Virkningsmekanisme

Vareniclin bindes med høj affinitet og selektivitet til α4β2 neuronale nicotin-acetylcholin receptorer. Her virker det som en partiel agonist, det vil sige en forbindelse, der både viser agonist-virkning, men som er mindre virkningsfuld end nicotin, og som har antagonist-virkning ved tilstedeværelse af nicotin.

Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* og neurokemiske undersøgelser *in vivo* har vist, at vareniclin bindes til α4β2 neuronale nicotin-acetylcholin receptorer og stimulerer receptor-medieret aktivitet. Dette sker dogved et signifikant lavere niveau end hos nicotin. Nicotin konkurrerer om det samme humane α4β2 nAChR bindingssted, for hvilket vareniclin har højere affinitet. Vareniclin kan derfor effektivt blokere nicotins evne til fuldt ud at aktivere α4β2 receptorer og det mesolimbiske dopaminsystem. Dette er den neuronale mekanisme, der ligger til grund for forstærkning og belønningsoplevelse ved rygning. Vareniclin er meget selektivt og bindes mere til α4β2-receptorundertyper (Ki=0,15-nM) end til nogen andre af de almindelige nicotinreceptorer (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki=620 nM, α1βγδ Ki=3.400 nM) eller til ikke-nicotinreceptorer og transportsystemer (Ki>1 μM, på nær 5-HT3 receptorer: Ki=350 nM).

Farmakodynamisk virkning

CHAMPIX effekt ved rygeophør beror på vareniclins partielle agonist virkning på α4β2-receptorerne. Her fremkalder dets binding en effekt, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne på rygetrang og abstinenser (agonist virkning). Ved at hindre nicotin i at virke på α4β2-receptorerne (antagonist virkning) nedsætter det samtidig belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rygestop har større sandsynlighed for at lykkes hos patienter, der er motiverede for at stoppe med at ryge og som modtager yderligere rådgivning og støtte.

Effekten af CHAMPIX til rygeophør er vist i 3 kliniske studier med kroniske cigaretrygere (≥10 cigaretter per dag). 2.619 patienter fik CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (dosistitreret i løbet af den første uges behandling), 669 patienter fik bupropion 150 mg 2 gange dagligt (ligeledes dosistitreret) og 684 patienter fik placebo.

Sammenlignende kliniske studier
2 identiske, dobbeltblindede kliniske studier sammenlignede virkningen af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt), depotformuleret bupropion (150 mg 2 gange dagligt) og placebo ved rygeophør. I disse studier, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af 40 uger uden behandling.

Det primære endepunkt for de 2 studier, er den 4 ugers vedvarende kvit-rate (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) fra uge 9 til og med uge 12, som er bekræftet ved måling af carbonmonoxid (CO). Det primære endepunkt for CHAMPIX viste statistisk overlegenhed over for bupropion og placebo.

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate, CA) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle deltagere, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm.

4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W-CQR	CA Uge 9-52	4W-CQR	CA Uge 9-52
CHAMPIX	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%
Oddsratio CHAMPIX *vs.* placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Oddsratio CHAMPIX *vs.* bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patienter, der rapporterer om rygetrang, rygeophør og forstærkende virkning af rygning
I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og rygeophør signifikant nedsat hos patienter randomiseret til CHAMPIX sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo har CHAMPIX desuden en signifikant reducerende effekt på de forstærkende virkninger af rygningen, der kan føre til, at de patienter, der ryger under behandlingen, ikke kan komme af med deres rygevaner. Vareniclins virkning på trangen til at ryge, på rygeophøret og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

Fastholdelse af afholdenhed
Det tredje studie vurderer den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX for at fastholde rygeophør. Patienterne i dette studie (n=1.927) modtog CHAMPIX open-label 1 mg 2 gange dagligt i 12 uger. Patienter, der var stoppet med at ryge ved uge 12, blev derefter randomiseret til at få enten CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) eller placebo i yderligere 12 uger i en total studieperiode på 52 uger.

Det primære endepunkt var en CO-bekræftet afholdenhedsrate (CA) fra uge 13 til og med uge 24 i den dobbelt-blindede behandlingsperiode. De vigtigste sekundære endepunkter var CA for uge 13 til og med uge 52.

Dette studie viste den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde rygeophør sammenlignet med placebo. Overlegenhed i forhold til placebo for CA var fastholdt til og med uge 52. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Difference (95% CI)	Oddsratio (95% CI)
CA* uge 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26.2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* uge 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate)

På nuværende tidspunkt er den kliniske erfaring med anvendelse af CHAMPIX til sorte ikke tilstrækkelig til, at klinisk effekt kan afgøres.

Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5
Virkning og sikkerhed af vareniclin er blevet undersøgt hos rygere, der havde muligheden for at holde op med at ryge mellem uge 1 og 5 af behandlingen. I dette 24-ugers studie fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en 12-ugers opfølgningsfase uden behandling. 4W-CQR (uge 9-12) for vareniclin og placebo var hhv. 53,9% og 19,4% (difference = 34,5%; 95% CI: 27,0%-42,0%) og CA uge 9-24 var 35,2% (vareniclin) *vs.* 12,7% (placebo) (difference = 22,5%; 95% CI: 15,8%-29,1%). Patienter, der ikke ønsker eller er ude af stand til at fastsætte en ophørsdato inden for 1-2 uger, bør tilbydes, at påbegynde behandlingen og derefter vælge deres egen ophørsdato inden for 5 uger.

Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med CHAMPIX
CHAMPIX blev evalueret i et dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med CHAMPIX, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=249) eller placebo (n=245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget CHAMPIX for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

Patienter, der blev behandlet med CHAMPIX, havde en højere forekomst af CO-bekræftet afholdenhed i uge 9-12 og fra uge 9 til uge 52 sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* uge 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Gradvis metode til at stoppe med at ryge
CHAMPIX blev evalueret i et 52 ugers dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50% ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50% fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med CHAMPIX, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53) p<0,0001
CA* uge 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50) p<0,0001

*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Sikkerhedsprofilen for CHAMPIX i dette studie var i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev set i studierne forud for markedsføringen.

Patienter med kardiovaskulær sygdom
CHAMPIX blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med patienter, der var diagnosticeret med stabil kardiovaskulær sygdom (anden end eller udover hypertension) for mere end 2 måneder siden. Patienterne blev randomiseret til CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uger og blev derefter fulgt i 40 uger efter behandling. 4W-CQR for vareniclin og placebo var hhv. 47,3% og 14,3% og CA uge 9-52 var 19,8% (vareniclin) *vs.* 7,4% (placebo).

Dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser blev vurderet af en blindet komite. Følgende hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen, blev set med en frekvens ≥ 1% i begge grupper under behandlingen (eller inden for 30 dage efter behandlingen): non-letal myokardieinfarkt (hhv. 1,1% *vs.* 0,3% for CHAMPIX og placebo) og hospitalsindlæggelse for angina pectoris (0,6% *vs.* 1,1%). I løbet af opfølgningsperioden uden behandling ind til uge 52 omfattede de hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen: Behov for koronar revaskularisering (2,0% *vs.* 0,6%), hospitalsindlæggelse for angina pectoris (1,7% *vs.* 1.1%) og ny-diagnosticeret perifer vaskulær sygdom (PVD) eller indlæggelse for PVD-operation (1,4% *vs.* 0,6%). Nogle af patienterne, der havde behov for koronar revaskularisering, blev opereret som led i behandling af non-letal myokardieinfarkt og hospitalsindlæggelse for angina. Kardiovaskulær død blev set hos 0,3% af patienterne i CHAMPIX-armen og hos 0,6% af patienterne i placebo-armen i løbet af det 52 uger lange studie.

En meta-analyse af 15 kliniske studier med ≥12 ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik CHAMPIX og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil CVD beskrevet ovenfor var inkluderet i meta-analysen.

Den vigtigste sikkerhedsanalyse omfattede hændelse og timing af et sammensat endepunkt af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)), defineret som kardio-vaskulær død, non-letal myokardieinfarkt og non-letal apopleksi. Disse hændelser blev vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet set blev der observeret et lille antal MACE under behandlingen i studierne fra meta-analysen (CHAMPIX 7 (0,17%); placebo 2 (0,07%)). Derudover blev der set et lille antal MACE op til 30 dage efter behandling (CHAMPIX 13 (0,31%); placebo 6 (0,21%)).

Meta-analysen viste, at der ved eksponering for CHAMPIX var en *hazard ratio* for MACE på 2,83 (95% konfidensinterval 0,76-10,55, p=0,12) for patienter under behandlingen og 1,95 (95% konfidensinterval 0,79-4,82, p=0,15) for patienter i op til 30 dage efter behandling. Dette svarer til en estimeret stigning på hhv. 6,5 MACE-tilfælde og 6,3 MACE-tilfælde pr. 1.000 patientår i relation til eksponering. *Hazard ratio* for MACE var højere hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer sammen med rygning end hos patienter uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end rygning. I meta-analysen var forekomsten af dødsfald (alle årsager) (CHAMPIX 6 (0,14%); placebo 7 (0,25%)) og kardiovaskulære dødsfald (CHAMPIX 2 (0,05%); placebo 2 (0,07%)) i sammenlignelige i CHAMPIX-armen og i placebo-armen.

Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen
CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i "Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen" (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik 4595 af de 6293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N=8058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko som defineret iht. Framingham-score.

Det primære endepunkt for kardiovaskulær risiko var tid til alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi under behandlingen. Dødsfald og kardiovaskulære bivirkninger blev vurderet af en blindet uafhængig komite.

Nedenstående skema viser forekomsten af MACE og Hazard ratio sammenlignet med placebo for alle behandlingsgrupper under behandling og kumulativt for behandling plus 30 dage og til og med studiets afslutning.

	CHAMPIX N=2016	**Bupropion N=2006**	**Nikotinplaster N=2022**	**Placebo N=2014**
Under behandling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Under behandling plus 30 dage				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Til og med afslutning af studiet				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Anvendelsen af CHAMPIX, bupropion og nikotinplaster var ikke forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos rygere behandlet i op til 12 uger og fulgt i op til 1 år sammenlignet med placebo, selvom det, på grund af det forholdsvis lave antal samlede bivirkninger, ikke kan udelukkes helt.

Patienter med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
Effekt og sikkerhed af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos patienter med mild til moderat KOL blev vist i et randomiseret dobbelt-blindet placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, inklusive lungesikkerhed.
Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) fremgår af tabellen herunder.

	4W-CQR	CA Uge 9-52
CHAMPIX (n=248)	42,3%	18,5%
Placebo (n=251)	8,8%	5,6%
Oddsratio (CHAMPIX *vs.* placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Patienter med svær depression i anamnesen
Virkningen af vareniclin blev bekræftet i et randomiseret, placebokontrolleret studie med 525 patienter med svær depression inden for de seneste 2 år eller i stabil behandling for depression. Rygeophørsraterne i denne population var sammenlignelig med den generelle population. CA-raten mellem uge 9 og 12 var 35,9 % i vareniclin-armen sammenlignet med 15,6 % i placebo-armen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)), og CA-raten mellem uge 9 og 52 hhv. 20,3 % og 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %) hos patienter, der tog vareniclin, var kvalme (27,0 % *vs*. 10,4 % i placebo-gruppen), hovedpine (16,8 % *vs.* 11,2 %), drømmeforstyrrelser (11,3 % *vs.* 8,2 %), søvnløshed (10,9 % *vs.* 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % *vs.* 8,2 %). De psykiatriske skalaer viste ingen forskel mellem vareniclin- og placebo-grupperne, og samlet set var der ingen forværring af depression eller andre psykiatriske symptomer i løbet af studiet i nogen af behandlingsgrupperne.

Patienter med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse
Vareniclins sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et dobbelt-blindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Deltagerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 12 uger.

De hyppigste bivirkninger i vareniclin-gruppen var kvalme (23,8% *vs.* 14,0% i placebo-gruppen), hovedpine (10,7% *vs.* 18,6% i placebo-gruppen) og opkastning (10,7% *vs.* 9,3% i placebo-gruppen). Blandt neuropsykiatriske bivirkninger var søvnløshed den eneste rapporterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og sås hos ≥ 5% af patienterne og med højere incidens i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen (9,5% *vs.* 4,7%).

Der blev ikke set forværring af skizofreni i nogen af behandlingsgrupperne målt efter psykiatriske skalaer, og der var ingen ændring i ekstrapyramidale tegn. Der var flere patienter i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd før inklusion (anamnese) og efter endt aktiv behandling (på dag 33 til 85 efter sidste behandlingsdosis). Under aktiv behandling var incidencen af selvmordsrelaterede hændelser sammenlignelig mellem vareniclin- og placebo-gruppen (hhv. 11% *vs.* 9,3%). Procentdelen af patienter med selvmordsrelaterede hændelser i den aktive behandlingsfase sammenlignet med fasen efter behandling var uændret i vareniclin-gruppen. I placebo-gruppen var procentdelen lavere i fasen efter behandling. Selvom der ikke var fuldbyrdede selvmord, var der et selvmordsforsøg hos en patient i vareniclin-gruppen; denne patient havde flere lignende selvmordsforsøg i anamnesen. De begrænsede data fra dette ene rygeophørsstudie er ikke tilstrækkelige til at drage endelige konklusioner omkring sikkerheden hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse.

Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie af forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse
Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykisk forstyrrelse (psykiatrisk kohorte, N=4074) og forsøgspersoner uden tidligere psykisk forstyrrelse (ikke-psykiatrisk kohorte, N=3984). Forsøgspersoner i alderen 18-75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg to gange dagligt, bupropion SR 150 mg to gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.

Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige angsttilfælde, depression, følen sig unormal, eller fjendtlighed, og/eller

moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, mordtanker, mani, panik, paranoia, psykose, suicidaltanker, suicidaladfærd eller gennemført selvmord.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og risikodifferenser (RD'er) (95 % CI) vs placebo i den **ikke-psykiatriske kohorte**.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for alvorlige NPS bivirkninger (AE) af svær grad:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin	**Bupropion**	**Nikotinplaster**	**Placebo**
Antal behandlede patienter	990	989	1006	999
Sammensat primært endepunkt for NPS AE n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95 % CI) vs placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE = bivirkning, NRT = Nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Hyppigheden af hændelser i det sammensatte endepunkt var lav for alle behandlingsgrupper og var identiske med eller lavere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den ikke-psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI var lavere end eller inkluderede nul).

Procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var den samme for vareniclin- og placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin **N=990** **n (%)**	**Bupropion** **N=989** **n (%)**	**Nikotinplaster** **N=1006** **n (%)**	**Placebo** **N=999** **n (%)**
Under behandlingen				
Antal vurderet	988	983	996	995
Suicidaladfærd og/eller -tanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidaladfærd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Under opfølgning				
Antal vurderet	807	816	800	805
Suicidaladfærd og/eller -tanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	0
Suicidaltanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der forekom ét gennemført selvmord under behandlingen af en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorte.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og RD'er (95 % CI) vs placebo i den **psykiatriske kohorte**. Endepunktets individuelle komponenter er også vist.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for NPS AE af svær grad:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin	**Bupropion**	**Nikotinplaster**	**Placebo**
Antal behandlede patienter	1026	1017	1016	1015
Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) vs placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):	5 (0,5)	4 (0,4)		
Angst[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føler sig unormal[a]	0	0	0	0
Fjendtlighed[a]	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agitation[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Hallucinationer[b]	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Suicidaltanker[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Mani[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik[b]	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Psykose[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidal adfærd[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Suicidaltanker[b]	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Gennemført selvmord[b]			0	0
Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = bivirkning, [a]Grad = AE af svær grad, [b]Grad = AE af moderat og svær intensitet, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der blev rapporteret flere hændelser for patienter i den psykiatriske kohorte i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorte. Forekomsten af hændelser for det sammensatte endepunkt var højere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo, men brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en signifikant øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI inkluderede nul).

I den psykiatriske kohorte var procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) den samme for vareniclin- og placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin **N=1026** **n (%)**	**Bupropion** **N=1017** **n (%)**	**Nikotinplaster** **N=1016** **n (%)**	**Placebo** **N=1015** **n (%)**
Under behandlingen				
Antal vurderet	1017	1012	1006	1006
Suicidaladfærd og/eller -tanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidaltanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Under opfølgning				
Antal vurderet	833	836	824	791
Suicidaladfærd og/eller -tanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidaladfærd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

Der blev ikke rapporteret nogen gennemførte selvmord i den psykiatriske kohorte.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.
I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk superioritet ift. CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste effektresultater er opsummeret i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte	**Psykiatrisk kohorte**
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniclin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3 %)
Nikotinplaster	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi		
Vareniclin vs 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 vs placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclin vs bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclin 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 (%)		
Vareniclin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
Nikotinplaster	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi		
Vareniclin vs placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,5 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclin vs bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclin vs NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate), CI = konfidensinterval, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier
Analyser af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der behandles med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nicotinsubstitution eller bupropion.

Seponering
Seponeringsraten på grund af bivirkninger er 11,4% for vareniclin sammenlignet med 9,7% for placebo. I denne gruppe er seponeringsraten for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med vareniclin: kvalme (2,7% versus 0,6% for placebo), hovedpine (0,6% versus 1,0% for placebo), søvnløshed (1,3% versus 1,2% for placebo) og unormale drømme (0,2% versus 0,2% for placebo).

Analyser af kliniske studier

En meta-analyse af 5 randomiserede, dobbelt-blinde, placebokontrollerede studier, der omfattede 1.907 patienter (1.130 vareniclin og 777 placebo), blev udført for at vurdere selvmordstanker og -adfærd rapporteret efter Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denne meta-analyse omfattede et studie (n=127) med patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i anamnesen og et andet studie (n=525) med patienter med depression i anamnesen. Resultaterne viste ingen øget forekomst af selvmordstanker og/eller -adfærd hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med patienter, der fik placebo, som vist i tabellen herunder. Af de 55 patienter, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd, var 48 (24 vareniclin og 24 placebo) fra de to studier, der inkluderede patienter med skizofreni/skizoaffektiv lidelse eller depression i anamnesen. Kun få patienter rapporterede om disse hændelser i de øvrige tre studier (4 vareniclin og 3 placebo).

Antal patienter og risikoratio for selvmordstanker og/eller -adfærd rapporteret efter C-SSRS fra en meta-analyse af 5 kliniske studier, der sammenlignede vareniclin med placebo:

	Vareniclin (n=1.130)	**Placebo** (n=777)
Patienter med selvmordstanker og/eller -adfærd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Eksponering i patientår	325	217
Risikoratio # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Af disse rapporterede en patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd
** Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtet for hvert studie
# RR af incidensrater for hver 100 patientår

En meta-analyse af 18 dobbelt-blinde, randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier blev udført for at vurdere vareniclins neuropsykiatriske sikkerhed. Disse studier inkluderede de 5 studier, der er beskrevet ovenfor, som brugte C-SSRS-skalaen, og omfattede i alt 8.521 patienter (5.072 vareniclin og 3.449 placebo), hvoraf nogle havde psykiatriske lidelser. Resultaterne viste samme incidens af kombinerede neuropsykiatriske bivirkninger – bortset fra søvnlidelser – hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Risikoratio (RR) var 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). De poolede data fra disse 18 studier viser sammenlignelige incidensrater for de enkelte kategorier af psykiatriske bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, fik placebo. Tabellen nedenunder beskriver de hyppigst (< 1%) rapporterede kategorier af bivirkninger, der vedrører psykiatrisk sikkerhed, med undtagelse af søvnlidelser og søvnforstyrrelser.

Psykiatriske bivirkninger, der optræder hos ≥ 1% af patienterne fra poolede data fra 18 kliniske studier:

	Vareniclin (n=5.072)	**Placebo** (n=3.449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Lidelser og forstyrrelser med nedtrykthed	179 (3,5)	108 (3,1)
Affektive lidelser og forstyrrelser IKA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* IKA: ikke klassificeret andetsteds
Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

Observationsstudier

Fire observationsstudier, der hver omfattede 10.000 til 30.000 vareniclinbrugere i de justerede analyser, sammenlignede risikoen for alvorlige neurospykiatriske hændelser, herunder neurospykiatriske indlæggelser samt dødelig og ikke-dødelig selvskade hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution eller bupropion. Alle studier var retrospektive kohortestudier og inkluderede patienter med og uden psykiatriske lidelser i anamnesen. Alle studier anvendte statistiske metoder til kontrol af forstyrrende faktorer (*counfounders*), herunder ordinering baseret på præference for ordination af vareniclin til mere raske patienter, selvom der er en mulighed for, at korrektionen ikke har været helt effektiv (*residual confounding*).

To af studierne fandt ikke nogen forskel i risikoen for neuropsykiatriske indlæggelser hos vareniclinbrugerne sammenlignet med dem, der brugte nikotinplastre (*hazard ratio* [HR] 1,14; 95% konfidensinterval [CI]: 0,56-2,34 i det første studie og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 i det andet studie). Den statistiske mulighed for at finde forskelle i de to studier var begrænset. Det tredje studie viste ingen forskel i risikoen for psykiatriske bivirkninger, diagnosticeret under et besøg på en akutafdeling eller ved indlæggelse, hos vareniclinbrugere sammenlignet med bupropionbrugere (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Baseret på indberetninger efter markedsføringen kan bupropion være forbundet med neuropsykiatriske bivirkninger.

Det fjerde studie viste ingen evidens for højere risiko for dødelig og ikke-dødelig selvskade (HR på 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) hos de patienter, der fik ordineret vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution. Konstateret selvmord var sjældent i løbet af de første tre måneder efter, at patienterne påbegyndte en hvilken som helst lægemiddelbehandling (to tilfælde blandt 31.260 vareniclinbrugere og seks tilfælde blandt 81.545 nicotinsubstitionsbrugere).

Graviditetskohortestudie

Et populationsbaseret kohortestudie sammenlignede spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero* (N=335), med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten (N=78.412), og spædbørn født af mødre som ikke røg (N=806.438). Spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero,* havde, sammenlignet med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten, i dette studie færre medfødte misdannelser (3,6 % vs. 4,3 %), dødfødsel (0,3 % vs. 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % vs. 7,9 %), lille i forhold til gestationsalder (12,5 % vs. 17,1 %) og præterm primær vandafgang (3,6 % vs. 5,4 %).

Pædiatrisk population

Vareniclins virkning og sikkerhed er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 312 patienter i alderen 12 til 19 år, som røg i gennemsnit mindst 5 cigaretter om dagen i de 30 dage op til rekrutteringen, og som havde en score på mindst 4 på skalaen Fagerström Testen for nikotinafhængighed. Patienterne blev stratificeret efter alder (12-16 år og 17-19 år) og efter legemsvægt (≤ 55 kg og > 55 kg). Efter 2 ugers titrering fik de patienter, der var randomiseret til vareniclin, og som havde en legemsvægt > 55 kg, 1 mg to gange dagligt (højdosisgruppe) eller 0,5 mg to gange dagligt (lavdosisgruppe), mens de patienter, der havde en legemsvægt ≤ 55 kg, fik 0,5 mg to gange dagligt (højdosisgruppe) eller 0,5 mg én gang dagligt

(lavdosisgruppe). Patienterne fik behandling i 12 uger efterfulgt af en 40-ugers periode uden behandling og alderssvarende rådgivning igennem hele studiet.

Nedenstående tabel fra ovennævnte pædiatriske studie viser en sammenligning af vedvarende afholdenhedsrater (continuous abstinence rates (CAR)) fra uge 9-12 (bekræftet ved urintest for cotinin) for hele analysesættets samlede studiepopulation og populationen i alderen 12-17 år.

CAR 9-12 (%)	**Samlet n/N (%)**	**12 til 17 år n/N (%)**
Højdosis-vareniclin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Lavdosis-vareniclin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Behandlingssammenligning	**Odds ratio i CAR 9-12 (95 % CI) [p-værdi]**	
Højdosis-vareniclin vs. placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lavdosis-vareniclin vs. placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

** Denne p-værdi anses ikke for statistisk signifikant. De forudspecificerede statistiske testprocedurer stoppede testningen, efter at sammenligningen af behandling med højdosis-vareniclin vs. placebo i det overordende studie ikke opnåede statistisk signifikans.*

CI = konfidensinterval; N = antal randomiserede forsøgsdeltagere; n = antal forsøgsdeltagere, som ved hvert besøg fra uge 9 til 12 (inklusive) rapporterede 'ingen rygning' og 'ingen brug af andre nikotinholdige produkter siden sidste studiebesøg/sidste kontakt' (på opgørelsen over nikotinforbrug), og hos hvem ophøret blev bekræftet på baggrund af urintest for cotinin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af vareniclin opnås der typisk maksimal plasmakoncentration efter 3-4 timer. Efter administration af flere orale doser hos frivillige, raske forsøgspersoner blev steady state opnået inden for 4 dage. Absorptionen er stort set total efter oral administration, og den systemiske tilgængelighed er høj. Vareniclins orale biotilgængelighed af vareniclin bliver hverken påvirket af fødeindtag eller tidspunkt for dosering.

Fordeling

Vareniclin fordeles i vævet, herunder hjernen. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 415 liter (%CV=50) ved steady state. Vareniclins plasmaproteinbinding er lav (≤20%), og den er uafhængig af både alder og nyrefunktion. Hos gnavere krydser vareniclin placenta og udskilles i modermælken.

Biotransformation

Vareniclin metaboliseres minimalt og 92% udskilles uomdannet med urinen og mindre end 10% udskilles som metabolitter. Mindre betydningsfulde metabolitter i urinen omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. I kredsløbet udgør vareniclin 91 % af al lægemiddelrelateret materiale. Mindre betydningsfulde metabolitter i kredsløbet omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

In vitro-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer CYP450-enzymer (IC50>6.400 ng/ml). Følgende P450-enzymer er undersøgt for hæmning: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. *In vitro* inducerede vareniclin desuden ikke aktiviteten af CYP450-enzymerne 1A2 og 3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken af stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymer.

Elimination

Halveringstiden for vareniclin er cirka 24 timer. Renal elimination af vareniclin sker fortrinsvis ved glomerulær filtration samt ved aktiv tubulær sekretion via organiske kationtransporter, OCT2 (se pkt. 4.5).

Linearitet/non-linearitet

Vareniclin udviser lineær kinetik, når det gives som enkeltdoser (0,1 mg til 3 mg) eller som gentagne doser 1 mg til 3 mg per dag.

Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

Der er ingen forskelle af klinisk betydning i vareniclins farmakokinetik med hensyn til alder, race, køn, rygerstatus eller samtidig brug af anden medicin. Dette er vist i specifikke farmakokinetiske forsøg og i farmakokinetiske populationsanalyser.

Nedsat leverfunktion
På grund af fraværet af signifikant hepatisk metabolisme er vareniclins farmakokinetik upåvirket hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Vareniclins farmakokinetik er uændret hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) var vareniclinniveauet øget 1,5 gange sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance >80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er vareniclinniveauet øget 2,1 gange. Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie blev vareniclin effektivt fjernet ved dialyse (se pkt. 4.2).

Ældre
Vareniclins farmakokinetik hos ældre patienter med normal nyrefunktion (i alderen 65–75 år) svarer til den for yngre voksne patienter (se pkt. 4.2). For ældre patienter med nedsat nyrefunktion se pkt. 4.2.

Pædiatrisk population
Efter enkeltdosis og efter multiple doser til pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (begge inklusive) var vareniclins farmakokinetik stort set dosis-proportional i det undersøgte dosisinterval på 0,5-2 mg dagligt. Det systemiske niveau ved *steady-state* hos unge med legemsvægt >55 kg, vurderet ved $AUC_{(0-24)}$, var sammenligneligt med hvad der er set for samme doser hos voksne. Hos unge med legemsvægt ≤55 kg blev der efter indgift af 0,5 mg 2 gange dagligt set et vareniclin-niveau ved *steady-state*, der gennemsnitligt var højere (ca. 40%) sammenlignet med voksne. Det frarådes at anvende CHAMPIX hos pædiatriske patienter, eftersom der ikke er påvist virkning i denne population (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion. Hos hanrotter, der får vareniclin i 2 år, ses der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkom fra rotter, der får vareniclin, mens de er drægtige, udviser nedsat fertilitet og øget "auditory startle response" (se pkt. 4.6). Disse virkninger ses kun ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Ikke-kliniske data peger på, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nicotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

0,5 mg og 1 mg tabletter
Cellulose, mikrokrystallinsk
Calciumhydrogenphosphat, vandfri
Croscarmellosenatrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

0,5 mg tabletter
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Triacetin

1 mg tablet

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Indigotin I (E132)
Macrogol 400
Triacetin

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blister: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Startpakninger:
PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 28 eller 2 gennemsigtige blistere med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning.

1 ydre karton indeholdende:

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 28 eller 2 gennemsigtige blistere med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeforseglet kortpakning og PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie i to sekundære varmeforseglede kortpakninger indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Startpakninger:
EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26. september 2006
Dato for seneste fornyelse: 29. juni 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. maj 2023

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu