

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett, 4 mm x 8 mm

Vit, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 0,5" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CHAMPIX är indicerat för rökavvänjning hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för CHAMPIX för barn och ungdomar under 18 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

CHAMPIX är för oral användning och tablettorna ska sväljas hela med vatten. CHAMPIX kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter vid rökavvänjning

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

Neuropsykiatriska symtom

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

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

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

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

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

Tidigare psykisk sjukdom

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

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

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

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

Kramper

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

Utsättande av behandling

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

Kardiovaskulära händelser

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

Överkänslighetsreaktioner

Efter marknadsintroduktion har överkänslighetsreaktioner, inkluderande angioödem, rapporterats hos patienter som behandlats med vareniklin. Kliniska fynd inkluderade svullnad av ansikte, mun (tunga, läppar och tandkött), hals (svalg och struphuvud) och extremiteter. Det förekom sällsynta rapporter om livshotande angioödem som krävt brådskande medicinskt omhändertagande på grund av andningssvårigheter. Patienter som upplever dessa symtom ska avsluta behandlingen med vareniklin och kontakta läkare omedelbart.

Hudreaktioner

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Metformin

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

Cimetidin

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

Digoxin

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av digoxin vid steady state.

Warfarin

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

Alkohol

Det finns begränsade kliniska data rörande potentiella interaktioner mellan alkohol och vareniklin. Rapporter om ökade förgiftningseffekter av alkohol hos patienter som behandlas med vareniklin har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Något orsakssamband mellan dessa händelser och användningen av vareniklin har inte fastställts.

Användning tillsammans med andra behandlingar för rökavvänjning

Bupropion

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av bupropion vid steady state.

Behandling med nikotinersättning (NRT)

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

Säkerhet och effekt hos CHAMPIX i kombination med andra behandlingar för rökavvänjning har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

uppdaterats baserat på poolade data från 18 placebokontrollerade studier före och efter marknadsintroduktion, omfattande cirka 5 000 patienter som behandlats med vareniklin.

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

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

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

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit.
Vanliga	Bronkit, sinuit.
Mindre vanliga	Svampinfektion, virusinfektion.
Blodet och lyftsystemet	
Sällsynta	Minskat antal blodplättar.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktökning, minskad aptit, ökad aptit.
Mindre vanliga	Hyperglykemi
Sällsynta	Diabetes mellitus, polydipsi.
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, insomni.
Mindre vanliga	Självmodstankar, aggression, panikreaktion, onormala tankar, rastlöshet, humörsvingningar, depression*, ångest*, hallucinationer*, ökad libido, minskad libido.
Sällsynta	Psykos, somnabulism, onormalt beteende, dysfori, bradyfreni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk.
Vanliga	Somnolens, yrsel, dysgeusi.
Mindre vanliga	Kramper, tremor, letargi, hypoestesi.
Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, hypertoni, dysartri, onormal koordination, hypogeusi, sömnstörningar på grund av störd dygnsrytm.
Ögon	
Mindre vanliga	Konjunktivit, ögonvärk.
Sällsynta	Skotom, skleral missfärgning, mydriasis, fotofobi, myopi, ökat tårflöde.
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens.
Sällsynta	Förmaksflimmer, sänkning av ST-våg (EKG), sänkning av T-vågsamplitud (EKG).
Blodkärl	
Mindre vanliga	Ökat blodtryck, värmevallningar.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

Vid överdosering ska gängse stödjande åtgärder vidtas efter behov.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Jämförande kliniska studier

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

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

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

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

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

Patientrapporterat röksug, utsättningsssymtom och förstärkande effekter vid rökning

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

Studie av underhållsbehandling efter rökstopp

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

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

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

	Champix n = 602	Placebo n = 604	Skillnad (95% CI)	Odds-kvot (95% CI)
CA* vecka 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* vecka 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

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

Flexibelt datum för rökstopp mellan vecka 1 och 5

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

Studie på patienter som behandlades med CHAMPIX på nytt

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

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Gradvis nedtrappning för att sluta röka

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

CHAMPIX säkerhetsprofil i den här studien uppvisade konsekvens med studier före marknadsintroduktion.

Patienter med kardiovaskulär sjukdom

CHAMPIX utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med försökspersoner med stabil, kardiovaskulär sjukdom (annan än, eller i tillägg till, högt blodtryck) som diagnostiserats mer än 2 månader före studiestart. Försökspersonerna randomiserades till behandling med CHAMPIX 1 mg två gånger dagligen (n = 353) eller placebo (n = 350) under 12 veckor och följdes sedan upp under 40 veckor. 4-veckors kontinuerlig rökfrihet (CQR) för vareniklin och placebo

var 47,3 % respektive 14,3 % och motsvarande för veckorna 9-52 var 19,8 % (vareniklin) jämfört med 7,4 % (placebo).

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

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

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

Metaanalysen visade att exponering för CHAMPIX resulterade i ett riskförhållande för MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall från 0,76 till 10,55, $p=0,12$) hos patienter under behandling och 1,95 (95 % konfidensintervall från 0,79 till 4,82, $p=0,15$) hos patienter upp till 30 dagar efter att behandlingen avslutats. Dessa är jämförbara med en uppskattad ökning av 6,5 MACE-händelser respektive 6,3 MACE-händelser per 1000 patientår av exponering. Riskförhållandet för MACE var högre hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer tillsammans med rökning jämfört med det hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer utan rökning.

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

Kardiovaskulär säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

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

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

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

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

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

Patienter med mild till måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

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

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

Studie hos patienter med tidigare egentlig depression

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

Studie hos patienter med stabil schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom

Vareniklins säkerhet och tolerabilitet utvärderades i en dubbelblind studie hos 128 rökare med stabil schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom, med antipsykotisk medicinering, randomiserade 2:1 till

behandling med vareniklin (1 mg 2 gånger dagligen) eller placebo i 12 veckor och därefter 12 veckors uppföljning utan medicinering.

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

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

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

Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

Vareniklin undersöktes i en randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll och placebokontroll där försökspersoner med tidigare psykisk sjukdom (psykiatrisk kohort, n=4 074) och försökspersoner utan tidigare psykisk sjukdom (icke-psykiatrisk kohort, n=3 984) deltog. Försökspersonerna var i åldern 18–75 år, rökte minst 10 cigaretter per dag och randomiserades 1:1:1:1 till vareniklin 1 mg två gånger dagligen, bupropion SR 150 mg två gånger dagligen, nikotinplåster (NRT) 21 mg/dag med nedtrappning eller placebo under en behandlingsperiod om 12 veckor. Därefter följde 12 veckors uppföljning.

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

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

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

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

NRT=nikotinplåster

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

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

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

NRT=nikotinplåster

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

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

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

	Psykiatrisk kohort N=4 074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Antal behandlade patienter	1 026	1 017	1 016	1 015
Sammansatt primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) kontra placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Komponenter i primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar (%):				
Ångest ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Onormala känslor ^a	0	1 (0,1)	0	0
Fientlighet ^a	0	0	0	0
Agitation ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vanföreställningar ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinationer ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordtankar ^b	0	0	0	0
Mani ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykos ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Självmondsbeteende ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Självmondstankar ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullbordat självmord ^b	0	0	0	0
Sammansatt endpoint avseende allvarliga neuropsyk. biverkningar n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

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

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

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

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

NRT=nikotinplåster

Inga fullbordade självmord rapporterades i den psykiatriska kohorten.

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

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

De viktigaste effektresultaten sammanfattas i nedanstående tabell:

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropion	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
NRT	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Placebo	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT kontra placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklin kontra bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklin kontra NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropion	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
NRT	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Placebo	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
Behandlingsjämförelse: Oddsquot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT kontra placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin kontra bupropion	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklin kontra NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA = kontinuerlig rökfrihet; CI = konfidensintervall; NRT = nikotinplåster

Metaanalyser och observationsstudier av neuropsykiatrisk säkerhet

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

Utsättande av behandling

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

Analys av kliniska prövningar

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

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

	Vareniklin (N=1130)	Placebo (N=777)
Patienter med självmordstankar och/eller självmordsbeteende* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patientår av exponering	325	217
Riskkvot # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Av dessa rapporterades en patient i varje behandlingsgren självmordsbeteende

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

#RR incidensfrekvens per 100 patientår

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

visade en liknande incidensfrekvens för enskilda kategorier av psykiatriska händelser hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo. I nedanstående tabell beskrivs de oftast ($\geq 1\%$) rapporterade biverkningskategorierna rörande psykiatrisk säkerhet, andra än sömnproblem och sömnstörningar.

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

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

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

Andelarna (procentenheterna) motsvarar antalet patienter som rapporterat biverkningen

Observationsstudier

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

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

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

Kohortstudie vid graviditet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer av vareniklin uppträder vanligen inom 3–4 timmar efter peroral administrering. Efter upprepade perorala doser till friska frivilliga uppnåddes steady-state inom

4 dagar. Absorptionen är praktiskt taget fullständig efter peroral administrering och den systemiska tillgängligheten är hög. Vareniklins perorala biotillgänglighet påverkas inte av föda eller av tidpunkten för intaget.

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/Icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda patientpopulationer

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Pediatrik population

Vareniklins endos- och flerdosfarmakokinetik har undersökts hos pediatrika patienter i åldern 12 t.o.m. 17 år och var ungefär dosproportionerlig över det studerade dagliga dosintervallet, 0,5 mg-2 mg. Systemisk exponering vid steady state hos ungdomar med kroppsvikt > 55 kg, utvärderat som AUC (0-24), var jämförbar med den som noterats vid samma doser i den vuxna populationen. När 0,5 mg gavs två gånger dagligen var genomsnittlig daglig exponering för vareniklin vid steady state högre (ca. 40 %) hos ungdomar med kroppsvikt ≤ 55 kg jämfört med vad som noterats i den vuxna populationen. Effekt och säkerhet har inte visats i den pediatrika populationen under 18 års ålder och ingen rekommendation om dosering kan göras (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Vattenfritt kalciumvätefosfat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Burk: 2 år.
Blister: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras vid högst 30 °C.
HDPE-burk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Underhållsförpackningar

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande $28 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande $56 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande $28 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande $56 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

Burk i HDPE-plast med barnsäker förslutning av polypropen och förslutning av aluminiumfolie/polyeten innehållande $56 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/001
EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007
EU/1/06/360/017
EU/1/06/360/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 26 september 2006

Datum för förnyat godkännande: 29 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig till Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett, 5 mm x 10 mm.

Ljusblå, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 1,0" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CHAMPIX är indicerat för rökavvänjning hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för CHAMPIX för barn och ungdomar under 18 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

CHAMPIX är för oral användning och tablettorna ska sväljas hela med vatten. CHAMPIX kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter vid rökavvänjning

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

Neuropsykiatriska symtom

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

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

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

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

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

Tidigare psykisk sjukdom

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

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

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

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

Kramper

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

Utsättande av behandling

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

Kardiovaskulära händelser

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

Överkänslighetsreaktioner

Efter marknadsintroduktion har överkänslighetsreaktioner, inkluderande angioödem, rapporterats hos patienter som behandlats med vareniklin. Kliniska fynd inkluderade svullnad av ansikte, mun (tunga, läppar och tandkött), hals (svalg och struphuvud) och extremiteter. Det förekom sällsynta rapporter om livshotande angioödem som krävt brådskande medicinskt omhändertagande på grund av andningssvårigheter. Patienter som upplever dessa symtom ska avsluta behandlingen med vareniklin och kontakta läkare omedelbart.

Hudreaktioner

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Metformin

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

Cimetidin

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

Digoxin

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av digoxin vid steady state.

Warfarin

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

Alkohol

Det finns begränsade kliniska data rörande potentiella interaktioner mellan alkohol och vareniklin. Rapporter om ökade förgiftningseffekter av alkohol hos patienter som behandlas med vareniklin har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Något orsakssamband mellan dessa händelser och användningen av vareniklin har inte fastställts.

Användning tillsammans med andra behandlingar för rökavvänjning

Bupropion

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av bupropion vid steady state.

Behandling med nikotinersättning (NRT)

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

Säkerhet och effekt hos CHAMPIX i kombination med andra behandlingar för rökavvänjning har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

uppdaterats baserat på poolade data från 18 placebokontrollerade studier före och efter marknadsintroduktion, omfattande cirka 5 000 patienter som behandlats med vareniklin.

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

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

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

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit.
Vanliga	Bronkit, sinuit.
Mindre vanliga	Svampinfektion, virusinfektion.
Blodet och lyftsystemet	
Sällsynta	Minskat antal blodplättar.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktuppgång, minskad aptit, ökad aptit.
Mindre vanliga	Hyperglykemi.
Sällsynta	Diabetes mellitus, polydipsi.
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, insomni.
Mindre vanliga	Självmodstankar, aggression, panikreaktion, onormala tankar, rastlöshet, humörsvingningar, depression*, ångest*, hallucinationer*, ökad libido, minskad libido.
Sällsynta	Psykos, somnambulism, onormalt beteende, dysfori, bradyfreni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk.
Vanliga	Somnolens, yrsel, dysgeusi.
Mindre vanliga	Kramper, tremor, letargi, hypoestesi.
Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, hypertoni, dysartri, onormal koordination, hypogeusi, sömnstörningar på grund av störd dygnsrytm.
Ögon	
Mindre vanliga	Konjunktivit, ögonvärk.
Sällsynta	Skotom, skleral missfärgning, mydriasis, fotofobi, myopi, ökat tårflöde.
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens.
Sällsynta	Förmaksflimmer, sänkning av ST-våg (EKG), sänkning av T-vågsamplitud (EKG).
Blodkärl	
Mindre vanliga	Ökat blodtryck, värmevallningar.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

Vid överdosering ska gängse stödjande åtgärder vidtas efter behov.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Jämförande kliniska studier

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

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

Efter 40-veckorsfasen utan behandling var en viktig sekundär endpoint i båda studierna kontinuerlig rökfrihet (CA) vid vecka 52. CA definierades som den andel behandlade patienter som inte rökte (inte ens ett bloss) under veckorna 9-52 och som inte hade ett uppmätt kolmonoxidvärde i utandningsluften på ≥ 10 ppm. 4W-CQR (veckorna 9-12) och CA (veckorna 9-52) i studierna 1 och 2 framgår av följande tabell:

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

Patientrapporterat röksug, utsättningsymtom och förstärkande effekter vid rökning

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

Studie av underhållsbehandling efter rökstopp

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

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

Denna studie visade på nyttan av en 12-veckors tilläggsbehandling med CHAMPIX 1 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling vid rökavvänjning, jämfört med placebo. Odds för fortsatt rökfrihet efter vecka 24, efter en 12-veckors tilläggsbehandling med CHAMPIX var 2,47 gånger högre än för placebo (p < 0,0001). Överlägsenheten för CA, jämfört med placebo, kvarstod till vecka 52 (odds-kvot = 1,35, p = 0,0126). Huvudresultaten framgår av följande tabell:

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

	Champix n = 602	Placebo n = 604	Skillnad (95% CI)	Odds-kvot (95% CI)
CA* vecka 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* vecka 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

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

Flexibelt datum för rökstopp mellan vecka 1 och 5

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

Studie på patienter som behandlades med CHAMPIX på nytt

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

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Oddsquot (95 % KI), p-värde
CA* vecka 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55) p<0,0001
CA* vecka 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 204,1) p<0,0001

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Gradvis nedtrappning för att sluta röka

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

CHAMPIX säkerhetsprofil i den här studien uppvisade konsekvens med studier före marknadsintroduktion.

Patienter med kardiovaskulär sjukdom

CHAMPIX utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med försökspersoner med stabil, kardiovaskulär sjukdom (annan än, eller i tillägg till, högt blodtryck) som diagnostiserats mer än 2 månader före studiestart. Försökspersonerna randomiserades till behandling med CHAMPIX 1 mg två gånger dagligen (n = 353) eller placebo (n = 350) under 12 veckor och följdes sedan upp under 40 veckor. 4-veckors kontinuerlig rökfrihet (CQR) för vareniklin och placebo

var 47,3 % respektive 14,3 % och motsvarande för veckorna 9-52 var 19,8 % (vareniklin) jämfört med 7,4 % (placebo).

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

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

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

Metaanalysen visade att exponering för CHAMPIX resulterade i ett riskförhållande för MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall från 0,76 till 10,55, $p=0,12$) hos patienter under behandling och 1,95 (95 % konfidensintervall från 0,79 till 4,82, $p=0,15$) hos patienter upp till 30 dagar efter att behandlingen avslutats. Dessa är jämförbara med en uppskattad ökning av 6,5 MACE-händelser respektive 6,3 MACE-händelser per 1000 patientår av exponering. Riskförhållandet för MACE var högre hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer tillsammans med rökning jämfört med det hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer utan rökning.

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

Kardiovaskulär säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

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

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

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

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

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

Patienter med mild till måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

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

Studie hos patienter med tidigare egentlig depression

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

Studie hos patienter med stabil schizofreni eller schizoaftaktiv sjukdom

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

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

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

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

Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

Vareniklin undersöktes i en randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll och placebokontroll där försökspersoner med tidigare psykisk sjukdom (psykiatrisk kohort, n=4 074) och försökspersoner utan tidigare psykisk sjukdom (icke-psykiatrisk kohort, n=3 984) deltog. Försökspersonerna var i åldern 18–75 år, rökte minst 10 cigaretter per dag och randomiserades 1:1:1:1 till vareniklin 1 mg två gånger dagligen, bupropion SR 150 mg två gånger dagligen, nikotinplåster (NRT) 21 mg/dag med nedtrappning eller placebo under en behandlingsperiod om 12 veckor. Därefter följde 12 veckors uppföljning.

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

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

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

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

NRT=nikotinplåster

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

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

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

NRT=nikotinplåster

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

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

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

	Psykiatrisk kohort N=4 074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Antal behandlade patienter	1 026	1 017	1 016	1 015
Sammansatt primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) kontra placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Komponenter i primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar (%):				
Ångest ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Onormala känslor ^a	0	1 (0,1)	0	0
Fientlighet ^a	0	0	0	0
Agitation ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vanföreställningar ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinationer ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordtankar ^b	0	0	0	0
Mani ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykos ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Självmondsbeteende ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Självmondstankar ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullbordat självmord ^b	0	0	0	0
Sammansatt endpoint avseende allvarliga neuropsyk. biverkningar n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

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

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

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

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

NRT=nikotinplåster

Inga fullbordade självmord rapporterades i den psykiatriska kohorten.

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

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

De viktigaste effektresultaten sammanfattas i nedanstående tabell:

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropion	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
NRT	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Placebo	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT kontra placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklin kontra bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklin kontra NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropion	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
NRT	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Placebo	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
Behandlingsjämförelse: Oddsquot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT kontra placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin kontra bupropion	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklin kontra NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008
CA = kontinuerlig rökfrihet; CI = konfidensintervall; NRT = nikotinplåster		

Metaanalyser och observationsstudier av neuropsykiatrisk säkerhet

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

Utsättande av behandling

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

Analys av kliniska prövningar

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

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

	Vareniklin (N=1130)	Placebo (N=777)
Patienter med självmordstankar och/eller självmordsbeteende* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patientår av exponering	325	217
Risikkvot # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Av dessa rapporterade en patient i varje behandlingsgren självmordsbeteende

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

#RR incidensfrekvens per 100 patientår

En metaanalys av 18 dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar genomfördes för att utvärdera den neuropsykiatriska säkerheten för vareniklin. Dessa prövningar inkluderade de 5 prövningar som beskrivs ovan som använde C-SSRS, samt sammanlagt 8 521 patienter (5 072 vareniklin, 3 449 placebo), av vilka vissa hade psykiatriska tillstånd. Resultaten visade en liknande incidens av kombinerade neuropsykiatriska biverkningar, andra än sömnstörningar, hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo,

med ett riskförhållande (RR) på 1,01 (95 % KI: 0,89–1,15). Poolade data från dessa 18 prövningar visade en liknande incidensfrekvens för enskilda kategorier av psykiatriska händelser hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo. I nedanstående tabell beskrivs de oftast (≥ 1 %) rapporterade biverkningskategorierna rörande psykiatrisk säkerhet, andra än sömnproblem och sömnstörningar.

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

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

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

Andelarna (procentenheterna) motsvarar antalet patienter som rapporterat biverkningen

Observationsstudier

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

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

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

Kohortstudie vid graviditet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/Icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda patientpopulationer

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Vareniklins farmakokinetik var oförändrad hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance mellan > 50 ml/minut och ≤ 80 ml/minut). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance mellan ≥ 30 ml/minut och ≤ 50 ml/minut), ökade exponeringen av vareniklin 1,5-faldigt, jämfört med patienter med normal

njurfunktion (uppskattat kreatininclearance > 80 ml/minut). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance < 30 ml/minut), ökade exponeringen av vareniklin 2,1-faldigt. Hos patienter med terminal njurinsufficiens (ESRD), eliminerades vareniklin effektivt genom hemodialys (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

Pediatrik population

Vareniklins endos- och flerdosfarmakokinetik har undersökts hos pediatrika patienter i åldern 12 t.o.m. 17 år och var ungefär dosproportionerlig över det studerade dagliga dosintervallet, 0,5 mg-2 mg. Systemisk exponering vid steady state hos ungdomar med kroppsvikt > 55 kg, utvärderat som AUC (0-24), var jämförbar med den som noterats vid samma doser i den vuxna populationen. När 0,5 mg gavs två gånger dagligen var genomsnittlig daglig exponering för vareniklin vid steady state högre (ca. 40 %) hos ungdomar med kroppsvikt ≤ 55 kg jämfört med vad som noterats i den vuxna populationen. Effekt och säkerhet har inte visats i den pediatrika populationen under 18 års ålder och ingen rekommendation om dosering kan göras (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Vattenfritt kalciumvätefosfat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin Aluminium Lake E132
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Burk: 2 år.
Blister: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisters: Förvaras vid högst 30 °C.

HDPE-burk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Underhållsförpackningar

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 28 × 1 mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 56 × 1 mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 28 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 56 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 112 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PCTFE/PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 140 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 28 × 1 mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 56 × 1 mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 28 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 56 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 112 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PVC-blisters med aluminiumfoliebaksida i en förpackning innehållande 140 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

Burk i HDPE-plast med barnsäker förslutning av polypropen och förslutning av aluminiumfolie/polyeten innehållande 56 × 1 mg filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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
EU/1/06/360/015
EU/1/06/360/016
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 26 september 2006
Datum för förnyat godkännande: 29 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig till Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter
CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

0,5 mg filmdragerad tablett, 4 mm x 8 mm: Vit, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 0,5" på andra sidan.

1 mg filmdragerad tablett, 5 mm x 10 mm: Ljusblå, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 1,0" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CHAMPIX är indicerat för rökavvänjning hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för CHAMPIX för barn och ungdomar under 18 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

CHAMPIX är för oral användning och tablettorna ska sväljas hela med vatten. CHAMPIX kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter vid rökavvänjning

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

Neuropsykiatriska symtom

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

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

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

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

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

Tidigare psykisk sjukdom

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

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

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

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

Kramper

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

Utsättande av behandling

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

Kardiovaskulära händelser

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

Överkänslighetsreaktioner

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

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

Hudreaktioner

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Metformin

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

Cimetidin

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

Digoxin

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av digoxin vid steady state.

Warfarin

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

Alkohol

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

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

Användning tillsammans med andra behandlingar för rökavvänjning

Bupropion

Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av bupropion vid steady state.

Behandling med nikotinersättning (NRT)

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

Säkerhet och effekt hos CHAMPIX i kombination med andra behandlingar för rökavvänjning har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Rökavvänjning med eller utan behandling kan ge flera olika symtom. Som exempel så har dysföri eller nedstämdhet, insomni, irritabilitet, frustration eller ilska, ångest, koncentrationssvårigheter, rastlöshet, minskad hjärtfrekvens, ökad aptit eller viktuppgång rapporterats hos patienter som försöker sluta röka. Inga försök har gjorts att via design eller analys av studierna med CHAMPIX särskilja de biverkningar som orsakats av studieläkemedlet från dem som eventuellt orsakats av utsättande av

nikotin. Biverkningarna är baserade på data från fas 2-3-studier före marknadsintroduktion och har uppdaterats baserat på poolade data från 18 placebokontrollerade studier före och efter marknadsintroduktion, omfattande cirka 5 000 patienter som behandlats med vareniklin.

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

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

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

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit.
Vanliga	Bronkit, sinuit.
Mindre vanliga	Svampinfektion, virusinfektion.
Blodet och lyftsystemet	
Sällsynta	Minskat antal blodplättar.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktuppgång, minskad aptit, ökad aptit.
Mindre vanliga	Hyperglykemi.
Sällsynta	Diabetes mellitus, polydipsi.
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, insomni.
Mindre vanliga	Självordstankar, aggression, panikreaktion, onormala tankar, rastlöshet, humörsvängningar, depression*, ångest*, hallucinationer*, ökad libido, minskad libido.
Sällsynta	Psykos, somnambulism, onormalt beteende, dysfori, bradyfreni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk.
Vanliga	Somnolens, yrsel, dysgeusi.
Mindre vanliga	Kramper, tremor, letargi, hypoestesi.
Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, hypertoni, dysartri, onormal koordination, hypogeusi, sömnstörningar på grund av störd dygnsrytm.
Ögon	
Mindre vanliga	Konjunktivit, ögonvärk.
Sällsynta	Skotom, skleral missfärgning, mydriasis, fotofobi, myopi, ökat tårflöde.
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens.
Sällsynta	Förmaksflimmer, sänkning av ST-våg (EKG), sänkning av T-vågsamplitud (EKG).
Blodkärl	
Mindre vanliga	Ökat blodtryck, värmevallningar.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

Vid överdosering ska gängse stödjande åtgärder vidtas efter behov.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Jämförande kliniska studier

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

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

Efter 40-veckorsfasen utan behandling var en viktig sekundär endpoint i båda studierna kontinuerlig rökfrihet (CA) vid vecka 52. CA definierades som den andel behandlade patienter som inte rökte (inte ens ett bloss) under veckorna 9-52 och som inte hade ett uppmätt kolmonoxidvärde i utandningsluften på ≥ 10 ppm. 4W-CQR (veckorna 9-12) och CA (veckorna 9-52) i studierna 1 och 2 framgår av följande tabell:

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

Patientrapporterat röksug, utsättningsssymtom och förstärkande effekter vid rökning

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

Studie av underhållsbehandling efter rökstopp

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

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

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

	Champix n = 602	Placebo n = 604	Skillnad (95% CI)	Odds-kvot (95% CI)
CA* vecka 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* vecka 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

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

Flexibelt datum för rökstopp mellan vecka 1 och 5

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

Studie på patienter som behandlades med CHAMPIX på nytt

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

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Gradvis nedtrappning för att sluta röka

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

CHAMPIX säkerhetsprofil i den här studien uppvisade konsekvens med studier inför marknadsintroduktion.

Patienter med kardiovaskulär sjukdom

CHAMPIX utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med försökspersoner med stabil, kardiovaskulär sjukdom (annan än, eller i tillägg till, högt blodtryck) som diagnostiserats mer än 2 månader före studiestart. Försökspersonerna randomiserades till behandling med CHAMPIX 1 mg två gånger dagligen (n = 353) eller placebo (n = 350) under 12 veckor och följdes sedan upp under 40 veckor. 4-veckors kontinuerlig rökfrihet (CQR) för vareniklin och placebo

var 47,3 % respektive 14,3 % och motsvarande för veckorna 9-52 var 19,8 % (vareniklin) jämfört med 7,4 % (placebo).

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

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

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

Metaanalysen visade att exponering för CHAMPIX resulterade i ett riskförhållande för MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall från 0,76 till 10,55, $p=0,12$) hos patienter under behandling och 1,95 (95 % konfidensintervall från 0,79 till 4,82, $p=0,15$) hos patienter upp till 30 dagar efter att behandlingen avslutats. Dessa är jämförbara med en uppskattad ökning av 6,5 MACE-händelser respektive 6,3 MACE-händelser per 1000 patientår av exponering. Riskförhållandet för MACE var högre hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer tillsammans med rökning jämfört med det hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer utan rökning.

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

Kardiovaskulär säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

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

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

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

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

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

Patienter med mild till måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

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

Studie hos patienter med tidigare egentlig depression

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

Studie hos patienter med stabil schizofreni eller schizoaftaktiv sjukdom

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

De vanligaste biverkningarna hos patienter som fått vareniklin var illamående (23,8 % jämfört med 14,0 % för placebo), huvudvärk (10,7 % jämfört med 18,6 % för placebo) samt kräkning (10,7 % jämfört med 9,3 % för placebo). Bland rapporterade neuropsykiatriska biverkningar var sömnlöshet den enda biverkningen som i någon behandlingsgrupp rapporterades av ≥ 5 % av patienterna som hade en högre frekvens i vareniklingruppen än i placebogruppen (9,5 % jämfört med 4,7 %).

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

Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

Vareniklin undersöktes i en randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll och placebokontroll där försökspersoner med tidigare psykisk sjukdom (psykiatrisk kohort, n=4 074) och försökspersoner utan tidigare psykisk sjukdom (icke-psykiatrisk kohort, n=3 984) deltog. Försökspersonerna var i åldern 18–75 år, rökte minst 10 cigaretter per dag och randomiserades 1:1:1:1 till vareniklin 1 mg två gånger dagligen, bupropion SR 150 mg två gånger dagligen, nikotinplåster (NRT) 21 mg/dag med nedtrappning eller placebo under en behandlingsperiod om 12 veckor. Därefter följde 12 veckors uppföljning.

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

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

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

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

NRT=nikotinplåster

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

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

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

NRT=nikotinplåster

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

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

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

	Psykiatrisk kohort N=4 074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
Antal behandlade patienter	1 026	1 017	1 016	1 015
Sammansatt primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) kontra placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Komponenter i primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar (%):				
Ångest ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Onormala känslor ^a	0	1 (0,1)	0	0
Fientlighet ^a	0	0	0	0
Agitation ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vanföreställningar ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinationer ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordtankar ^b	0	0	0	0
Mani ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykos ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Självmondsbeteende ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Självmondstankar ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullbordat självmord ^b	0	0	0	0
Sammansatt endpoint avseende allvarliga neuropsyk. biverkningar n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

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

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

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

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

NRT=nikotinplåster

Inga fullbordade självmord rapporterades i den psykiatriska kohorten.

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

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

De viktigaste effektresultaten sammanfattas i nedanstående tabell:

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
CA 9-12 n/N (%)		
Vareniklin	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropion	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
NRT	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Placebo	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT kontra placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklin kontra bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklin kontra NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropion	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
NRT	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Placebo	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)

	Icke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
Behandlingsjämförelse: Oddsquot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT kontra placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin kontra bupropion	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklin kontra NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008
CA = kontinuerlig rökfrihet; CI = konfidensintervall; NRT = nikotinplåster		

Metaanalyser och observationsstudier av neuropsykiatrisk säkerhet

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

Utsättande av behandling

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

Analys av kliniska prövningar

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

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

	Vareniklin (N=1130)	Placebo (N=777)
Patienter med självmordstankar och/eller självmordsbeteende* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patientår av exponering	325	217
Risquot # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Av dessa rapporterade en patient i varje behandlingsgren självmordsbeteende

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

#RR incidensfrekvens per 100 patientår

En metaanalys av 18 dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar genomfördes för att utvärdera den neuropsykiatriska säkerheten för vareniklin. Dessa prövningar inkluderade de 5 prövningar som beskrivs ovan som använde C-SSRS, samt sammanlagt 8 521 patienter (5 072 vareniklin, 3 449 placebo), av vilka vissa hade psykiatriska tillstånd. Resultaten visade en liknande incidens av kombinerade neuropsykiatriska biverkningar, andra än sömnstörningar, hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo,

med ett riskförhållande (RR) på 1,01 (95 % KI: 0,89–1,15). Poolade data från dessa 18 prövningar visade en liknande incidensfrekvens för enskilda kategorier av psykiatriska händelser hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo. I nedanstående tabell beskrivs de oftast (≥ 1 %) rapporterade biverkningskategorierna rörande psykiatrisk säkerhet, andra än sömnproblem och sömnstörningar.

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

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

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

Andelarna (procentenheterna) motsvarar antalet patienter som rapporterat biverkningen

Observationsstudier

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

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

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

Kohortstudie vid graviditet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/Icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda patientpopulationer

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Vareniklins farmakokinetik var oförändrad hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance mellan > 50 ml/minut och ≤ 80 ml/minut). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance mellan ≥ 30 ml/minut och ≤ 50 ml/minut), ökade exponeringen av vareniklin 1,5-faldigt, jämfört med patienter med normal

njurfunktion (uppskattat kreatininclearance > 80 ml/minut). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance < 30 ml/minut), ökade exponeringen av vareniklin 2,1-faldigt. Hos patienter med terminal njurinsufficiens (ESRD), eliminerades vareniklin effektivt genom hemodialys (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

Pediatrik population

Vareniklins endos- och flerdosfarmakokinetik har undersökts hos pediatrika patienter i åldern 12 t.o.m. 17 år och var ungefär dosproportionerlig över det studerade dagliga dosintervallet, 0,5 mg - 2 mg. Systemisk exponering vid steady state hos ungdomar med kroppsvikt > 55 kg, utvärderat som AUC (0-24), var jämförbar med den som noterats vid samma doser i den vuxna populationen. När 0,5 mg gavs två gånger dagligen var genomsnittlig daglig exponering för vareniklin vid steady state högre (ca. 40 %) hos ungdomar med kroppsvikt ≤ 55 kg jämfört med vad som noterats i den vuxna populationen. Effekt och säkerhet har inte visats i den pediatrika populationen under 18 års ålder och ingen rekommendation om dosering kan göras (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

0,5 mg och 1 mg tabletter

Mikrokristallin cellulosa

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

0,5 mg tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Triacetin

1 mg tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Indigokarmin Aluminium Lake E132

Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Bliester: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Upptäppningsförpackningar

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumfoliebaksida innehållande en genomskinlig bliesterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter samt ytterligare en genomskinlig bliesterförpackning med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumfoliebaksida innehållande en genomskinlig bliesterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter samt ytterligare en genomskinlig bliesterförpackning innehållande 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumfoliebaksida innehållande en genomskinlig bliesterförpackning med 11 x 0,5 mg och 14 x 1 mg filmdragerade tabletter samt ytterligare en genomskinlig bliesterförpackning innehållande 28 x 1 mg filmdragerade tabletter förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PVC-bliester med aluminiumfoliebaksida innehållande en genomskinlig bliesterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter samt ytterligare en genomskinlig bliesterförpackning med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter, förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

PVC-bliester med aluminiumfoliebaksida innehållande en genomskinlig bliesterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter samt ytterligare en genomskinlig bliesterförpackning innehållande 14 × 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.

PVC-bliester med aluminiumfoliebaksida innehållande en genomskinlig bliesterförpackning med 11 x 0,5 mg och 14 x 1 mg filmdragerade tabletter samt ytterligare en genomskinlig bliesterförpackning innehållande 28 x 1 mg filmdragerade tabletter förpackat i en sekundär, värmeförsluten kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upptagningsförpackningar:

EU/1/06/360/003

EU/1/06/360/008

EU/1/06/360/012

EU/1/06/360/014

EU/1/06/360/019

EU/1/06/360/023

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 26 september 2006

Datum för förnyat godkännande: 29 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig till Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Underhållsförpackning

Värmeförsluten kartong innehållande antingen 2 blisterförpackningar med 14 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin eller 2 blisterförpackningar med 28 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin – inner och ytterförpackning.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Underhållsförpackning innehållande
28 filmdragerade tabletter.
56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Nummer 1 till 14
Nummer 1 till 28
en sol som symbol
en måne som symbol

Använd inte innehållet om förpackningen har skadats.

Bevara förpackningen intakt.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007
EU/1/06/360/017
EU/1/06/360/018

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 14 × 0,5 mg och 28 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin, värmeförsluten kartong.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Underhållsförpackning

Värmeförsluten kartong innehållande antingen 2 blisterförpackningar med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin eller 2 blisterförpackningar med 28 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin – inner och ytterförpackning.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1 mg vareniklin (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Underhållsförpackning innehållande
28 filmdragerade tabletter.
56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Nummer 1 till 14
Nummer 1 till 28
en sol som symbol
en måne som symbol

Använd inte innehållet om förpackningen har skadats.

Bevara förpackningen intakt.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/015
EU/1/06/360/016

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 14 × 1 mg och 28 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin, värmeförsluten kartong.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Underhållsförpackning

Kartong innehållande antingen 2 blisterförpackningar med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin eller 4 blisterförpackningar med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin eller 8 blisterförpackningar med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin eller 10 blisterförpackningar med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1 mg vareniklin (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter.
56 filmdragerade tabletter.
112 filmdragerade tabletter.
140 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Använd inte innehållet om förpackningen har skadats.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

en sol som symbol
en måne som symbol

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

2 veckors startförpackning

Värmeförsluten kartong innehållande 1 blisterförpackning med $11 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter vareniklin och 1 blisterförpackning med 14×1 mg filmdragerade tabletter vareniklin – inner och ytterförpackning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Startförpackning innehållande
Filmdragerade tabletter
 $11 \times 0,5$ mg och 14×1 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Starta på dag 1
Dagen du slutar röka ska i regel vara mellan dag 8 och dag 14.
Se bipacksedeln gällande anvisningar för gradvis nedtrappning.

Vecka 1
Vecka 2

*Nummer 1 till 14
en sol som symbol
en måne som symbol*

Använd inte innehållet om förpackningen har skadats.

Bevara förpackningen intakt.
Innehåller inte någon tablett.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/014

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CHAMPIX
0,5 mg

1 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin, värmeförsluten kartong.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin, värmeförsluten kartong.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Upptärpningsförpackning
Kartong innehållande 1 blisterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin och 1 blisterförpackning med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
11 × 0,5 mg och 14 × 1 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Använd inte innehållet om förpackningen har skadats.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/019

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 11 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

en sol som symbol
en måne som symbol

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

en sol som symbol
en måne som symbol

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Fyra veckors startförpackning

Värmeförsluten kartong innehållande 1 blisterförpackning med $11 \times 0,5$ mg och 14×1 mg filmdragerade tabletter vareniklin och 1 blisterförpackning med 28×1 mg filmdragerade tabletter vareniklin – inner och ytterförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Fyra veckors startförpackning innehållande:

$11 \times 0,5$ mg filmdragerade tabletter

och

42×1 mg filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Starta på dag 1

Dagen du slutar röka ska i regel vara mellan dag 8 och dag 14.

Se bipacksedeln gällande anvisningar för gradvis nedtrappning.

Vecka 1

Vecka 2 – 4

Nummer 1 till 28

en sol som symbol

en måne som symbol

Använd inte innehållet om förpackningen har skadats.

Bevara förpackningen intakt.

Innehåller inga tabletter.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/023

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 11 × 0,5 mg och 14 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin, värmeförsluten kartong.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning med 28 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin, värmeförsluten kartong.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Vareniklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Ltd (som tillståndsinnehavares logo).

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning för burk i HDPE-plast med 56 × 0,5 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CHAMPIX 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Burketikett till burk i HDPE-plast med 56 × 0,5 mg filmdragerade tabletter.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

CHAMPIX 0,5 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Ltd (som MAH-logo)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning för burk i HDPE-plast med 56 × 1 mg filmdragerade tabletter vareniklin.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1 mg vareniklin (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Burketikett till burk i HDPE-plast med 56 × 1 mg filmdragerade tabletter.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

CHAMPIX 1 mg
Filmdragerade tabletter
Vareniklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1 mg vareniklin (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Peroral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Ltd (som MAH-logo)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/360/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter

CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter

Vareniklin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CHAMPIX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CHAMPIX
3. Hur du tar CHAMPIX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CHAMPIX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CHAMPIX är och vad det används för

CHAMPIX innehåller den aktiva substansen vareniklin. CHAMPIX är ett läkemedel som används för vuxna vid rökavvänjning.

CHAMPIX kan hjälpa till att lindra begäret och andra symtom som kan förekomma när man vill försöka sluta röka.

CHAMPIX kan även minska nöjet med cigaretterna om du röker under behandlingen.

2. Vad du behöver veta innan du tar CHAMPIX

Ta inte CHAMPIX

- Om du är allergisk mot vareniklin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar CHAMPIX.

Det har förekommit fall av depression, självmordstankar, självmordsbeteende och självmordsförsök hos patienter som tar CHAMPIX. Om du tar CHAMPIX och utvecklar oro, nedstämdhet, förändringar i ditt beteende som oroar dig eller dina anhöriga eller om du upplever självmordstankar eller självmordsbeteende ska du sluta ta CHAMPIX och kontakta din läkare omedelbart för en bedömning av behandlingen.

Effekterna av rökavvänjning

Förändringarna som sker i din kropp när du slutar röka, oavsett om du behandlas med CHAMPIX eller inte, kan påverka effekten hos andra läkemedel. I vissa fall kan därför dosen behöva justeras. För mer information se nedan under ”Andra läkemedel och CHAMPIX”.

Vissa människor som försökt sluta röka, med eller utan behandling, har upplevt en ökad grad av psykiska symtom som förändrat tankesätt eller beteende, depression eller oro och kan leda till försämring av psykisk sjukdom. Om du tidigare haft en psykisk sjukdom ska du diskutera detta med din läkare.

Hjärtsymtom

Nya eller förvärrade symtom från hjärta eller blodkärl (kardiovaskulära) har rapporterats främst hos patienter som redan har hjärt-kärlsjukdom. Berätta för din läkare om dina symtom förändras under behandling med CHAMPIX. Sök akut medicinsk hjälp omedelbart om du får symtom på hjärtinfarkt eller stroke.

Kramper

Tala om för läkare om du har haft kramper eller lider av epilepsi innan du börjar din behandling med CHAMPIX. En del patienter har rapporterat om kramper under behandling med CHAMPIX.

Överkänslighetsreaktioner

Sluta ta CHAMPIX och kontakta omedelbart läkare om du får några av följande tecken och symtom som kan tyda på en allvarlig allergisk reaktion: svullnad av ansikte, läppar, tunga, gom, hals eller kropp och/eller andningssvårigheter och väsande andning.

Hudreaktioner

Potentiellt livshotande hudutslag (Stevens-Johnsons syndrom och erytema multiforme) har rapporterats vid användning av CHAMPIX. Om du får utslag eller om huden börjar fjälla eller om du får blåsor ska du sluta ta CHAMPIX och omedelbart söka akut medicinsk hjälp.

Barn och ungdomar

CHAMPIX rekommenderas inte för behandling av barn eller ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt ännu inte har fastställts.

Andra läkemedel och CHAMPIX

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Som ett resultat av att sluta röka med eller utan CHAMPIX, kan i vissa fall dosen av andra läkemedel behöva justeras. Exempel är teofyllin (ett läkemedel som används vid andningssvårigheter), warfarin (ett läkemedel för att minska risken för blodpropp) och insulin (ett läkemedel mot diabetes). Om du är osäker bör du rådfråga din läkare eller apotekspersonal.

Om du har svår njursjukdom bör du undvika att ta cimetidin (ett läkemedel som används för magproblem) samtidigt som CHAMPIX eftersom detta kan orsaka förhöjda blodnivåer av CHAMPIX.

Användning av CHAMPIX tillsammans med andra behandlingar för rökavvänjning

Prata med läkare innan du använder CHAMPIX i kombination med andra rökavvänjningsbehandlingar.

CHAMPIX med mat och dryck

Det har inkommit några rapporter om ökad förgiftningseffekt av alkohol hos patienter som tar CHAMPIX. Det är dock inte känt huruvida CHAMPIX verkligen ökar förgiftningseffekten av alkohol.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör inte ta CHAMPIX om du är gravid. Tala med läkare om du planerar att skaffa barn.

Även om det inte har studerats, kan CHAMPIX passera över i bröstmjolk. Du ska rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar CHAMPIX.

Körförmåga och användning av maskiner

CHAMPIX kan orsaka yrsel och sömnhet. Du ska inte köra bil, använda avancerade maskiner eller delta i andra eventuellt riskfyllda aktiviteter förrän du vet om detta läkemedel påverkar din förmåga att utföra dessa aktiviteter.

3. Hur du tar CHAMPIX

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det går lättare för dig att sluta röka om du är motiverad. Läkare och apotekspersonal kan ge dig råd och stöd samt informationsbroschyrer, som kan hjälpa dig att lyckas sluta röka.

Innan du börjar behandlingen med CHAMPIX ska du vanligtvis bestämma en dag under den andra behandlingsveckan (mellan Dag 8 och Dag 14) när du vill sluta röka. Om du inte vill eller kan sätta ett målslutdatum inom 2 veckor kan du välja ditt eget målslutdatum inom 5 veckor efter påbörjad behandling. Skriv ner detta datum på förpackningen som en påminnelse.

CHAMPIX är en vit tablett (0,5 mg) och en ljusblå tablett (1 mg). Du börjar med den vita tabletten och övergår sedan vanligtvis till den ljusblå tabletten. Se tabellen nedan för de vanliga doseringsanvisningar som du ska följa från Dag 1.

Vecka 1	Dos
Dag 1-3	Från Dag 1 till Dag 3 ska du ta en vit CHAMPIX 0,5 mg filmdragerad tablett en gång om dagen.
Dag 4-7	Från Dag 4 till Dag 7 ska du ta en vit CHAMPIX 0,5 mg filmdragerad tablett två gånger om dagen, morgon och kväll, vid ungefär samma tid varje dag.
Vecka 2	
Dag 8-14	Från Dag 8 till Dag 14 ska du ta en ljusblå CHAMPIX 1 mg filmdragerad tablett två gånger om dagen, morgon och kväll, vid ungefär samma tid varje dag.
Vecka 3-12	
Dag 15- slutet av behandlingen	Från Dag 15 och fram till slutet av behandlingen ska du ta en ljusblå CHAMPIX 1 mg filmdragerad tablett två gånger om dagen, morgon och kväll, vid ungefär samma tid varje dag.

Om du lyckats sluta röka efter 12 veckors behandling, kan din läkare rekommendera en extra 12-veckorsbehandling med CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter två gånger om dagen för att hjälpa dig att inte börja röka igen.

Om du inte kan eller vill sluta röka direkt bör du minska på rökningen under behandlingens 12 första veckor och sluta röka helt när behandlingsperioden är slut. Du bör därefter fortsätta ta CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter två gånger om dagen i ytterligare 12 veckor, vilket ger en behandlingstid på totalt 24 veckor.

Skulle du uppleva biverkningar som du inte kan stå ut med kan din läkare besluta att sänka dosen till 0,5 mg två gånger om dagen tillfälligt eller permanent.

Om du har problem med njurarna, tala med läkare innan du tar CHAMPIX. Du kan behöva en lägre dos.

CHAMPIX är för oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av CHAMPIX

Om du av misstag har tagit mer CHAMPIX än läkaren ordinerat, tala omedelbart med läkare eller kontakta närmaste akutavdelning på sjukhus. Ta med dig asken med tabletter.

Om du har glömt att ta CHAMPIX

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Det är viktigt att du tar CHAMPIX regelbundet vid samma tid varje dag. Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om nästa dos ska tas inom 3–4 timmar, hoppa då över den tablett du har missat.

Om du slutar att ta CHAMPIX

I kliniska prövningar har det visat sig att dina chanser att lyckas sluta röka ökar om du tar alla doser av läkemedlet i rätt tid och under så lång tid som anges ovan. Det är därför viktigt att fortsätta att ta CHAMPIX enligt instruktionerna i tabellen ovan, såvida inte din läkare ber dig att avsluta behandlingen.

Vid rökavvänjning är risken för att man åter börjar röka förhöjd under en period i direkt anslutning till att behandlingen avslutas. Du kan tillfälligt uppleva ökad irritation, röksug, depression och/eller sömnstörningar när du slutar ta CHAMPIX. Din läkare kan besluta att gradvis sänka din dos av CHAMPIX vid slutet av behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Att sluta röka med eller utan behandling kan ge upphov till olika symtom. Dessa kan inkludera humörsvängningar (som att känna sig deprimerad, irriterad, frustrerad eller orolig), sömnlöshet, koncentrationssvårigheter, minskad hjärtfrekvens och ökad aptit eller viktökning.

Du måste vara medveten om att allvarliga neuropsykiatriska symtom, som till exempel oro, nedstämdhet eller beteendeförändringar, kan utvecklas när man försöker sluta röka, oavsett om man behandlas med CHAMPIX eller inte. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du får sådana symtom.

Allvarliga biverkningar som kategoriserats som mindre vanliga eller sällsynta har förekommit hos personer som har försökt att sluta röka med CHAMPIX: krampanfall, stroke, hjärtattack, självmordstankar, förlorad kontakt med verkligheten och oförmåga att tänka klart (psykos), förändrat tankesätt eller beteende (såsom aggression och onormalt beteende). Det har också förekommit rapporter om svåra hudreaktioner, inklusive erytema multiforme (en typ av hudutslag) samt Stevens-Johnsons syndrom (en allvarlig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, runt ögonen eller könsorganen) och allvarliga allergiska reaktioner inklusive angioödem (svullnad av ansikte, mun eller hals).

- Mycket vanliga biverkningar, som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:
 - Inflammation i näsa och hals, onormala drömmar, sömnsvårigheter, huvudvärk
 - Illamående

- Vanliga biverkningar, som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:
 - Luftvägsinfektion, bihåleinflammation
 - Viktökning, minskad aptit, ökad aptit
 - Sömnighet, yrsel, förändrat smaksinne
 - Andnöd, hosta
 - Halsbränna, kräkningar, förstoppning, diarré, uppkördhet, buksmärta, tandvärk, matsmältningsbesvär, gaser, muntorrhet
 - Hudutslag, klåda
 - Ledvärk, muskeltvärk, ryggsmärta
 - Bröstsmärta, trötthet

- Mindre vanliga biverkningar, som kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare:
 - Svampinfektion, virusinfektion
 - Panikkänsla, svårigheter att tänka, rastlöshet, humörförändringar, depression, ångest, hallucinationer, förändrad sexlust
 - Krampanfall, skakningar, tröghetskänsla, mindre känslig för beröring
 - Bindhinneinflammation i ögat (konjunktivit), ögonsmärta
 - Öronringningar
 - Kärlkramp, snabb hjärtrytm, hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens
 - Ökat blodtryck, värmevallningar
 - Inflammation i näsa, bihålor eller hals, tilltäppt näsa, hals och bröst, heshet, hönsuva, halsirritation, tilltäppta bihålor, stor slembildning från näsan vilket orsakar hosta, rinnande näsa
 - Rött blod i avföringen, magirritation, förändrade avföringsvanor, rapningar, munsår, smärta i tandköttet
 - Hudrodnad, akne, ökad svettning, nattliga svettningar
 - Muskelspasmer, smärta i bröstväggen
 - Behov att urinera onormalt ofta, nattlig urinering
 - Ökad menstruation
 - Obehagskänsla i bröstet, influensaliknande sjukdom, feber, svaghetskänsla eller allmän sjukdomskänsla
 - Högt blodsocker
 - Hjärtattack
 - Självmordstankar
 - Förändrat tankesätt eller beteende (såsom aggression)

- Sällsynta biverkningar som kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare:
 - Stark törst
 - Sjukdomskänsla eller humörsvackor, långsamt tänkande
 - Stroke
 - Ökad muskelspänning, talsvårigheter, koordinationsproblem, försämrat smaksinne, förändrat sömnmönster
 - Synstörningar, missfärgning av ögonen, förstörade pupiller, ljuskänslighet, närsynthet, vattniga ögon
 - Oregelbunden hjärtrytm eller rubbad hjärtrytm
 - Halssmärta, snarkning
 - Blodiga kräkningar, onormal avföring, tungbeläggningar
 - Ledstelhet, smärta i revbenen
 - Socker i urinen, ökad urinvolym och urineringsfrekvens

- Vaginala flytningar, förändrad sexuell förmåga
- Känsla av frusenhet, cystor
- Diabetes
- Sömngång
- Förlorad kontakt med verkligheten och oförmåga att tänka klart (psykos)
- Onormalt beteende
- Svåra hudreaktioner, inklusive erytema multiforme (en typ av hudutslag) samt Stevens-Johnsons syndrom (en allvarlig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, runt ögonen eller könsorganen)
- Allvarliga allergiska reaktioner inklusive angioödem (svullnad av ansikte, mun eller hals)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CHAMPIX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Blister: Förvaras vid högst 30 °C.

Burk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vareniklin.
- Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg vareniklin (som tartrat).
- Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 1 mg vareniklin (som tartrat).
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna - CHAMPIX 0,5 mg och 1 mg filmdragerade tabletter

Mikrokristallin cellulosa Vattenfri kalciumvätefosfat Kroskarmellosnatrium Kolloidal vattenfri kiseldioxid Magnesiumstearat

Filmdragering – CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos Titandioxid (E171) Makrogol 400 Triacetin

Filmdragering – CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Indigokarmin aluminium lake (E132)

Triacetin

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

- CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter är vita, filmdragerade, avpassat kapselformade tabletter, märkta "Pfizer" och "CHX 0,5".
- CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter är ljusblå, filmdragerade, avpassat kapselformade tabletter, märkta "Pfizer" och "CHX 1,0".

CHAMPIX finns i följande förpackningar:

- En upptrappingsförpackning innehållande 2 blisterförpackningar; 1 genomskinlig blisterförpackning med 11 CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter och 1 genomskinlig blisterförpackning med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en vikbar fickförpackning.
- En upptrappingsförpackning innehållande 2 blisterförpackningar; 1 genomskinlig blisterförpackning med 11 CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter och 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter samt 1 genomskinlig blisterförpackning med 28 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en vikbar fickförpackning.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 2 genomskinliga blisterförpackningar med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en vikbar fickförpackning.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 2 genomskinliga blisterförpackningar med 28 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en vikbar fickförpackning.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 2 genomskinliga blisterförpackningar med 14 CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter i en vikbar fickförpackning.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 2 genomskinliga blisterförpackningar med 28 CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter i en vikbar fickförpackning.
- En upptrappingsförpackning innehållande 2 blisterförpackningar; 1 genomskinlig blisterförpackning med 11 CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter och 1 genomskinlig blisterförpackning med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 2 genomskinliga blisterförpackningar med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 4 genomskinliga blisterförpackningar med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 8 genomskinliga blisterförpackningar med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.
- En uppföljningsförpackning (för underhållsbehandling) innehållande 10 genomskinliga blisterförpackningar med 14 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter i en kartong.
- En försluten blåvit burk i HDPE-plast med barnsäkert skruvlock, i kartong innehållande 56 CHAMPIX 1 mg filmdragerade tabletter.
- En försluten blåvit burk i HDPE-plast med barnsäkert skruvlock, i kartong innehållande 56 CHAMPIX 0,5 mg filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

Tillverkare

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: + 420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21220174

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za
svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/YYYY}>

Övriga informationskällor

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida:

<http://www.ema.europa.eu/>