

1. HEITI LYFS

Varenicline Newbury 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Varenicline Newbury 1 mg filmuhúðaðar töflur

Varenicline Newbury 0,5 mg og 1 mg filmuhúðaðar töflur (upphafspakkning)

2. INNIHALDSLÝSING

0,5 mg töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur vareniclin tartrat sem samsvarar 0,5 mg af vareniclini.

1 mg töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur vareniclin tartrat sem samsvarar 1 mg af vareniclini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

0,5 mg filmuhúðuð tafla

Hvítar til beinhvítar, hylkjalaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með „S47“ ígreipt á annarri hliðinni og auðar á hinni hliðinni. Stærð töflunnar er 4 mm x 8 mm.

1 mg filmuhúðuð tafla

Ljósbláar, hylkjalaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með „S48“ ígreipt á annarri hliðinni og auðar á hinni hliðinni. Stærð töflunnar er 5 mm x 10 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Varenicline Newbury er notað hjá fullorðnum til að hætta reykingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 mg vareniclin tvisvar á sólarhring eftir skammtaaðlögun í eina viku skv. eftirfarandi töflu:

Dagar 1 – 3:	0,5 mg einu sinni á sólarhring
Dagar 4 – 7:	0,5 mg tvisvar á sólarhring
Dagur 8 – loka meðferðar:	1 mg tvisvar á sólarhring

Sjúklingur skal velja dag sem á að hætta að reykja. Vareniclin meðferð skal venjulega hefjast 1-2 vikum fyrir þann dag (sjá kafla 5.1). Meðferð með vareniclin skal standa yfir í 12 vikur.

Fyrir þá sjúklinga sem eru algjörlega hættir að reykja eftir 12 vikna meðferð má hugleiða 12 vikna viðbótarmeðferð með 1 mg tvisvar á sólarhring til að auka líkur á áframhaldandi reykbindindi (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal að leyfa sjúklingum sem ekki hafa getu eða vilja til að hætta snögglega að reykja að minnka reykingarnar smám saman með vareniclini. Sjúklingar ættu að draga úr reykingum á fyrstu 12 meðferðarvikunum og hætta þeim í lok þess tímabils. Sjúklingar skulu því næst halda áfram að taka vareniclin í 12 vikur til viðbótar, sem þýðir að meðferðin varir í alls 24 vikur (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar, sem langar til að hætta að reykja en tókst ekki að hætta meðan á fyrri meðferð með vareniclini stóð, eða byrjuðu aftur eftir meðferðina, geta haft gagn af því að reyna aftur að hætta að reykja með vareniclini (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem ekki þola aukaverkanir vareniclins geta fengið skammtinn minnkaðan niður í 0,5 mg tvisvar á dag, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir.

Hættan á að reykbindindi mistakist er mest fyrst eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum í mestri áhættu á að reykbindindi mistakist má hugleiða að minnka skammta smám saman í lok meðferðar (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Þar sem aldraðir hafa oft skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta hana áður en meðferð hefst.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.) til meðal svæсна (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) nýrnabilun.

Minnska má skammta í 1 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með meðal svæсна nýrnabilun finni þeir fyrir óþægilegum aukaverkunum.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) er 1 mg af vareniclini einu sinni á sólarhring. Í byrjun skal gefa 0,5 mg einu sinni á sólarhring fyrstu 3 dagana og auka síðan skammtinn í 1 mg einu sinni á sólarhring. Meðferð á sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi er ekki ráðlögð þar sem klínísk reynsla af notkun vareniclins hjá þessum hóp er ekki nægjanleg (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Vareniclin er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun þess hjá þessum hópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Varenicline Newbury er til inntöku og töflurnar á að gleypa heilar með vatni til að minnka líkur á ógleði. Varenicline Newbury má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif þess að hætta að reykja

Lífeðlisfræðilegar breytingar sem verða við það að hætta að reykja, með eða án vareniclins, geta haft áhrif á lyfhrif og lyfjahvörf sumra lyfja og gæti því þurft að breyta skömmtum (t.d. theophyllin, warfarin og insúlín). Plasmastyrkur CYP1A2 hvarfefna getur hækkað við það að hætta að reykja þar sem reykingar hvetja CYP1A2.

Einkenni af taugafræðilegum og geðrænum toga

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá breytingum á hegðun eða hugsun, kvíða, geðrofi, skapsveiflum, árásgirni, þunglyndi, sjálfsvígshugsunum, sjálfsvígshegðun og sjálfsvígstilraunum hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum með vareniclini.

Gerð var stór slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu til að bera saman hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum með og án sögu um geðraskanir sem fengu meðferð til að hætta reykingum með vareniclini, búprópíóni, uppbótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) eða lyfleysu. Aðalöryggisendapunkturinn var samansafn taugageðrænna aukaverkana sem hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

Notkun vareniclinins hjá sjúklingum með eða án sögu um geðraskanir tengdist ekki aukinni hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1 **Lyfhrif** – *Rannsókn á þátttakendum með og án sögu um geðraskanir*).

Geðdeyfð, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur í för með sér sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir, getur verið einkenni nikótínfráhrarfs.

Læknar eiga að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á alvarlegum taugageðrænum einkennum hjá sjúklingum sem eru að reyna að hætta að reykja með eða án lyfja. Ef alvarleg taugageðræn einkenni koma fram við meðferð með vareniclini eiga sjúklingar þegar í stað að hætta inntöku Varenicline Newbury og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að endurmeta meðferðarmöguleikana.

Saga um geðraskanir

Það að hætta að reykja, með eða án lyfjameðferðar, hefur verið tengt við versnun undirliggjandi geðrænna sjúkdóma (t.d. þunglyndis).

Til eru gögn úr vareniclin-rannsóknum á því að hætta að reykja um sjúklinga með sögu um geðraskanir (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn á því að hætta að reykja var oftast tilkynnt um taugageðrænar aukaverkanir hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir í samanburði við þá sem höfðu ekki sögu um geðraskanir, óháð meðferð (sjá kafla 5.1).

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um geðræna sjúkdóma og ráðleggja skal sjúklingum með tilliti til þess.

Krampar

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um krampa hjá sjúklingum sem fengið hafa vareniclin, bæði sjúklingum sem hafa sögu um krampa og sjúklingum sem enga sögu hafa um krampa. Gæta á varúðar við notkun vareniclinins hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa og aðra kvilla sem geta lækkað krampaþröskuld.

Þegar meðferð er hætt

Við lok meðferðar gætti aukinnar skapstyggðar, löngunar til að reykja, þunglyndis og/eða svefnleysis hjá allt að 3% sjúklinga þegar meðferð með vareniclini var hætt. Sá sem ávísar lyfinu skal upplýsa sjúkling um þetta og ræða hugsanlega þörf á að minnka skammta smám saman í lok meðferðar.

Hjarta- og æðakvillar

Beina skal þeim fyrirmælum til sjúklinga sem taka vareniclin að tilkynna sínum lækni ef þeir fá nýtilkomna hjarta-eða æðakvilla eða versnun á hjarta-og æðakvillum og leita sér tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni hjartadreps eða heilablóðfalls (sjá kafla 5.1).

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.á m. ofsabjúg hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Meðal klínískra einkenna voru þroti í andliti, munni (tungu, vörum og tannholdi), hálsi (koki og barkakýli) og á útlimum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá lífshættulegum ofsabjúg sem þarfnaðist bráðrar læknis meðferðar vegna öndunarerfiðleika. Sjúklingar sem fá þessi einkenni skulu hætta meðferð með vareniclini og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

Viðbrögð í húð

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum húðviðbrögðum, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt hjá sjúklingum sem hafa fengið vareniclin. Þar sem slík húðviðbrögð geta verið lífshættuleg skulu sjúklingar hætta meðferð um leið og fyrstu útbrot eða húðviðbrögð koma fram og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

Varenicline Newbury inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt eiginleikum vareniclins og klíniskri reynslu hefur vareniclin engar marktækar klínískar milliverkanir. Ekki er þörf á að breyta skömmtum vareniclins eða lyfja sem tekin eru samhliða og nefnd eru hér á eftir.

In vitro rannsóknir sýna að vareniclin er ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf efna sem hvarfast aðallega fyrir tilstuðlan cýtókróm P450 ensímanna.

Enn fremur eru virk efni sem hafa áhrif á cýtókróm P450 kerfið ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf vareniclins þar sem umbrot vareniclins er minna en 10% af úthreinsuninni (sjá kafla 5.2). Því er ekki nauðsynlegt að breyta vareniclin skömmtum.

In vitro rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki nýrnaflutningsprótein í mönnum við ráðlagða skammta. Því er ólíklegt að virk efni sem skilin eru út með nýrnaseytingu (t.d. metformin-sjá fyrir neðan) verði fyrir áhrifum vareniclins.

Metformin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf metformins. Metformin hafði engin áhrif á lyfjahvörf vareniclins.

Cimetidine

Samtímis gjöf cimetidine með vareniclini jók almenna útsetningu vareniclins um 29% vegna skerðingar á útskilnaði vareniclins um nýru. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga miðað við rannsóknir á samtímis gjöf cimetidins hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga til meðalsvæсна nýrnabilun. Forðast skal samtímis gjöf cimetidins og vareniclins hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun.

Digoxin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf digoxins, við jafnvægi.

Warfarin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf warfaríns. Vareniclin hafði ekki áhrif á próthrombintíma (INR). Lyfjahvörf warfaríns geta breyst við það eitt að hætta að reykja (sjá kafla 4.4).

Alkóhól

Takmarkað magn klínískra upplýsinga liggur fyrir um hugsanlegar milliverkanir alkóhóls og vareniclíns. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá auknum vímuáhrifum af alkóhóli hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclíni. Orsakatengsl milli þessara atvika og notkun vareniclíns hafa ekki verið staðfest.

Notkun samhliða öðrum meðferðum við að hætta að reykja

Búprópíón

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf búprópíóns, við jafnvægi.

Uppbótarmeðferð með nikótíni (Nicotine replacement therapy (NRT))

Þegar vareniclin og uppbótarmeðferð með nikótíni um húð var beitt samtímis á reykingamenn í 12 sólarhringa mældist, á lokadegi rannsóknarinnar, tölfræðilega marktæk lækkun í meðalslagbilsþrýstingi (meðaltal 2,6 mmHg). Í þessari rannsókn var ógleði, höfuðverkur, uppköst, svimi, meltingartruflanir og þreyta algengari við samtímis gjöf en þegar uppbótarmeðferð með nikótíni var beitt eingöngu.

Öryggi og árangur vareniclíns samtímis öðrum reykingameðferðum hefur ekki verið rannsakað.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu og þær benda til þess að vareniclin valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura (sjá kafla 5.1).

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun vareniclíns á meðgöngu (sjá kafla 5.1).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort vareniclin skiljist út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir benda til þess að svo sé. Meta skal hvort vegi þyngra, ávinningurinn sem barnið hefur af brjóstagjöf eða ávinningur móðurinnar af Varenicline Newbury meðferð, áður en ákveðið er hvort halda skuli áfram brjóstagjöf eða hætta henni.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um áhrif vareniclíns á frjósemi.

Forklínískar rannsóknir sýndu ekki fram á áhættu hjá mönnum, byggt á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi karl- og kvenrottna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Varenicline Newbury getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Varenicline Newbury getur valdið svima og svefnhöfða og skammvinnu meðvitundarleysi, og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum er ráðlagt að aka ekki bíl, stjórna tækjum eða vinna áhættusama vinnu fyrr en þeir vita hvort lyfið hefur áhrif á getu þeirra til að framkvæma slíka hluti.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Ýmis einkenni geta komið fram þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar. Til dæmis hafa andleg vanlíðan og þunglyndi, svefnleysi, skapstyggi, ergelsi eða reiði, kvíði, einbeitingarskortur, eirðarleysi, hægur hjartsláttur, aukin matarlyst eða þyngdaraukning komið fram hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja. Ekki hefur verið reynt að hanna eða greina vareniclin rannsóknir þannig að hægt sé að

aðgreina aukaverkanir tengdar rannsóknarlyfinu frá hugsanlegum fráhrarfseinkennum nikótíns. Aukaverkanir byggjast á mati á gögnum úr fasa 2-3 rannsóknum sem framkvæmdar voru fyrir markaðssetningu lyfsins og eru uppfærðar á grundvelli samanlagðra niðurstaðna úr 18 samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir og eftir markaðssetningu. Í þeim fengu u.þ.b. 5.000 sjúklingar vareniclin meðferð.

Ógleði (28,6%) var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 1 mg tvisvar á sólarhring í framhaldi af ráðlögðum aðlögunarskammti. Í flestum tilfellum kom ógleðin fram snemma á meðferðartímanum og var þá væg eða meðalsvæsin og olli því sjaldan að sjúklingar gæfust upp.

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflunni hér fyrir neðan eru allar aukaverkanir, sem komu fyrir oftari en hjá lyfleysuhópnum, flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar	Nefkoksbólga
Algengar	Berkjubólga, skútabólga
Sjaldgæfar	Sveppasýking, veirusýking
Blóð og eitlar	
Mjög sjaldgæfar	Fækkun blóðflagna
Efnaskipti og næring	
Algengar	Þyngdaraukning, minnkuð matarlyst, aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki, ofþorsti
Geðræn vandamál	
Mjög algengar	Óeðlilegir draumar, svefnleysi
Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir, árásargirni, hræðsluköst, óeðlilegar hugsanir, eirðarleysi, skapsveiflur, þunglyndi*, kvíði*, ofskynjanir*, aukin kynhvöt, minnkuð kynhvöt
Mjög sjaldgæfar	Geðrof, svefnganga, óeðlileg hegðun, vanlíðan, hæg hugsun (bradyphrenia)
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Svefnhöfði, sundl, breyting á bragðskyni
Sjaldgæfar	Krampar, skjálfti, svefndrungi, minnkað snertiskyn
Mjög sjaldgæfar	Heilablóðfall (cerebrovascular accident), ofstæling, tormæli, óeðlileg samhæfing, dauft bragðskyn, breytingar á sólarhringssvefnmynstri
Tíðni ekki þekkt	Skammvinnt meðvitundarleysi
Augu	
Sjaldgæfar	Tárubólga, augnverkur
Mjög sjaldgæfar	Flyksur fyrir augum, mislit augnhvíta, ljósopsvíkkun, ljósfælni, nærsýni, aukin táramyndun
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartadrep, hjartaöng, hraðtaktur, hjartsláttarónot, aukinn hjartsláttur
Mjög sjaldgæfar	Gáttatif, ST-lækkun á hjartalínuriti, minnkuð T-bylgja á hjartalínuriti
Æðar	
Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur, hitasteypa
Öndundarfæri, brjósthol og miðmæti	

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Mæði, hósti Bólga í efri hluta öndunarvegar, stífla í öndunarvegi, raddtruflun, ofnæmiskvef, erting í koki, stíflur í kinnholum, nefholsleki, nefrennsli Verkur í barkakýli, hrotur
Meltingarfæri	
Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Ógleði Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, þaninn kviður, kviðverkur, tannpína, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur Blóðhægðir, magabólga, breyting í þörmum, ropi, munnangur, verkur í tannholdi Blóðuppköst, óeðlilegar hægðir, skán á tungu
Húð og undirhúð	
Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Húðútbrot, kláði Hörundsroði, gelgjuþrymlar, aukin svitamyndun, nætursviti Alvarleg húðviðbrögð, þ. á m. Stevens Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt, ofsabjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir Vöðvakrampar, verkur í brjóstakassa Stífleiki í liðum, geislungabólga
Nýru og þvægfæri	
Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Óeðlilega tíð þvagliát, næturmiga Sykur í þvagi, ofsamiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Asatíðir (menorrhagia) Útferð frá leggöngum, kynlífstruflun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Brjóstverkur, þreyta Óþægindi fyrir brjósti, influensulík einkenni, sótthiti, þróttleysi, slen Kuldatilfinning, blöðrur
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa Óeðlileg sæðisgreining, aukning C-hvarfgjarnra prótína, minnkað kalsíummagn í blóði

* Tíðni áætluð út frá áhorfsrannsókn þar sem fylgst var með skilgreindum hópi einstaklinga eftir markaðssetningu

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun.

Ef um er að ræða ofskömmtnun skal veita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Sýnt hefur verið fram á að hægt er að fjarlægja vareniclin með blóðskilun hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2), samt sem áður er engin reynsla af blóðskilun eftir ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið; Lyf gegn fíkn; Lyf gegn nikótínfíkn, ATC-flokkur: N07BA03

Verkunarmáti

Vareniclin binst af mikilli sækni og sértækt við $\alpha 4\beta 2$ taugunga nikótín acetýlkólín viðtaka, þar sem það virkar sem hlutaörvi (partial agonist) - efni sem hefur bæði örvandi (agonist) virkni, með lægri eigin hámarksvirkni en nikótín, og hemilvirkni í návist nikótíns.

Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* og taugaefnafræðilegar rannsóknir *in vivo* hafa sýnt að vareniclin binst $\alpha 4\beta 2$ taugungs nikótín acetýlkólín viðtaka og örvar viðtakaháða virkni viðtakans en við marktækt minni styrk en nikótín. Nikótín keppir um sama $\alpha 4\beta 2$ nAChR bindistað en vareniclin hefur meiri sækni. Þess vegna getur vareniclin hindrað getu nikótíns til að virkja að fullu $\alpha 4\beta 2$ viðtakann og mesolimbic dópamín kerfið, en það er sú taugastarfsemi sem leiðir til reykingaþarfar og þeirrar jákvæðu upplifunar sem reykingar veita. Vareniclin er mjög sértækt og binst mun sterkar við undirflokk $\alpha 4\beta 2$ viðtakans ($K_i=0,15$ nM) en aðra algenga nikótín viðtaka ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta \gamma \delta$ $K_i=3.400$ nM), eða við „non-nikótín“ viðtaka og ferjur ($K_i > 1\mu\text{M}$, nema við 5-HT3 viðtaka; $K_i=350$ nM).

Lyfhrif

Verkun vareniclins við að hætta að reykja er afleiðing hlutaörvavirkni vareniclins á $\alpha 4\beta 2$ nikótínviðtakann þar sem bindingin framkallar verkun sem er nægjanleg til að draga úr þörf og fráhvarfseinkennum (örvandi verkun) og minnkar sömuleiðis jákvæða upplifun og reykingaþörf með því að hindra bindingu nikótíns við $\alpha 4\beta 2$ viðtakann (hemilvirkni).

Klínísk verkun og öryggi

Meðferðir til að hætta reykingum eru líklegri til að bera árangur hjá þeim sjúklingum sem vilja sjálfir hætta að reykja og fá til þess ráðgjöf og stuðning.

Sýnt var fram á áhrif vareniclins við að hætta að reykja í 3 klínískum rannsóknum með reykingamönnum sem höfðu reykt lengi (≥ 10 sigarettur á sólarhring). Tvö þúsund sex hundruð og níttján (2619) sjúklingar fengu vareniclin 1 mg tvisvar á sólarhring (skammtar aðlagðir á fyrstu vikum), 669 sjúklingar fengu búprópíón 150 mg tvisvar á sólarhring (skammtar einnig aðlagðir) og 684 sjúklingar fengu lyfleysu.

Klínískar samanburðarrannsóknir

Í tveimur nákvæmlega eins tvíblindum klínískum rannsóknum voru borin saman áhrif vareniclins (1 mg tvisvar á sólarhring), búprópíón með forðaverkun (150 mg tvisvar á sólarhring) og lyfleysu við tilraun til að hætta að reykja. Á þessu 52 vikna tímabili rannsóknarinnar fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur, og þar á eftir 40 vikur án meðferðar.

Fyrsti endapunktur rannsókna var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO). Fyrsti endapunktur vareniclins sýndi tölfræðilega yfirburði samanborið við búprópíón og lyfleysu.

Eftir 40 vikna tímabil án meðferðar, var annar endapunktur rannsókna hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence rate (CA)) á viku 52. CA var skilgreint sem hlutfall þeirra sem reyktu ekkert (ekki einu sinni píuðu sigarettu) frá viku 9 til viku 52 og mældust ekki með CO gildi >10 ppm.

4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) úr rannsóknum 1 og 2 má sjá í eftirfarandi töflu:

	Rannsókn 1 (n=1022)		Rannsókn 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA vika 9-52	4W CQR	CA vika 9-52
Varenicline	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Búprópíón	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Lyfleysa	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Líkindahlutfall Varenicline á móti lyfleysu	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Líkindahlutfall Varenicline á móti búprópíón	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Upplifun sjúklinga um sára þörf, fráhvarfseinkenni og reykingaþörf

Á meðan meðferð stóð bæði í rannsókn 1 og 2 minnkaði þörfin og löngunin til að gefast upp verulega hjá sjúklingum sem fengu af handahófi vareniclin samanborið við lyfleysu. Vareniclin minnkaði einnig marktækt reykingaþörf, sem getur viðhaldið reykingahegðun hjá sjúklingum sem reykja meðan á meðferð stendur samanborið við lyfleysu. Áhrif vareniclins á þörf, fráhvarfseinkenni og reykingaþörf voru ekki metin í langtíma eftirfylgni fasa, án meðferðar.

Rannsókn á viðhaldi bindindis

Í þriðju rannsókninni var metið hversu vel gekk að viðhalda bindindinu eftir 12 vikna viðbótarmeðferð með vareniclini. Sjúklingar í þessari opnu rannsókn (n=1.927) fengu vareniclin 1 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur. Sjúklingar sem voru hættir að reykja í viku 12 fengu handahófskennt ýmist vareniclin (1 mg tvisvar á sólarhring) eða lyfleysu í aðrar 12 vikur þar til heildartími rannsóknarinnar var samtals 52 vikur.

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var CO-staðfesting á reykleysishlutfallinu frá viku 13 til viku 24 í tvíblindum meðferðarhluta. Annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (CA) frá viku 13 til viku 52.

Þessi rannsókn sýndi ávinning af því að nota 12 vikna viðbótarmeðferð með vareniclini 1 mg tvisvar á sólarhring til að viðhalda reykingarbindindi í samanburði við lyfleysu; ávinningur umfram lyfleysu hélst út viku 52. Helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Vareniclin, borið saman við lyfleysu

	VARENICLIN n=602	Lyfleysa n=604	Mismunur (95% CI)	Líkindahlutfall (OR) (95% CI)
CA* vika 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* vika 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Eins og er liggur fyrir takmörkuð klínísk reynsla af notkun vareniclins meðal fólks af afrískum uppruna til að hætta sé að ákvarða klíníska virkni.

Breytilegt upphaf reykleysis á milli viku 1 og viku 5

Lagt hefur verið mat á verkun og öryggi vareniclins hjá reykingamönnum sem höfðu sveigjanleika til að hætta reykingum á milli 1. viku og 5. viku meðferðar. Í þessari 24 vikna rannsókn fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og síðan var fylgst með sjúklingunum án meðferðar í 12 vikur. Hlutfall þeirra sem náðu 4ra-vikna samfelldu reyklusu tímabili (vika 9-12) í vareniclinhópnum var 53,9% og 19,4% í lyfleysuhópnum (mismunur=34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%) og 35,2% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelldt reyklusir frá viku 9-24. viku samanborið við 12,7% í lyfleysuhópnum (mismunur=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Þjóða má sjúklingum sem hafa ekki vilja eða getu til að hætta reykingum innan 1-2 vikna að hefja meðferð og velja síðan hvaða dag, innan 5 vikna, þeir vilja hætta reykingum.

Rannsókn á einstaklingum sem fengu aftur meðferð með vareniclini

Vareniclin var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 494 sjúklingum sem höfðu áður reynt að hætta að reykja með vareniclini og hafði annaðhvort ekki tekist að hætta eða fallið á reykbindindi eftir meðferðina. Einstaklingar sem fengu aukaverkun sem skipti máli meðan á fyrri meðferð stóð voru útilokaðir frá rannsókninni. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 í meðferð með vareniclini 1 mg tvisvar á dag (N=249) eða með lyfleysu (N=245) í 12 vikur og fylgst var með þeim í allt að 40 vikur eftir meðferð. Sjúklingarnir sem voru teknir með í þessa rannsókn höfðu áður tekið vareniclin til að reyna að hætta að reykja (með að lágmarki tveggja vikna heildar meðferðartíma) að minnsta kosti þremur mánuðum fyrir inngöngu í rannsóknina og höfðu reykt í að minnsta kosti fjórar vikur.

Sjúklingarnir sem fengu vareniclin voru með hærri hlutfall CO-staðfestingar á reykleysi frá viku 9 til og með viku 12 og frá viku 9 til og með viku 52 samanborið við lyfleysu. Helstu niðurstöður eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu vareniclin, borið saman við lyfleysu

	Vareniclin n=249	Lyfleysa n=245	Líkindahlutfall (95% CI), p-gildi
CA* vika 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* vika 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Hætt að reykja með því að draga smám saman úr reykingum

Vareniclin var metið í 52 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.510 einstaklingum sem ekki höfðu getu eða vilja til að hætta að reykja innan fjögurra vikna en sem voru reiðubúnir til að draga smám saman úr reykingum á 12 vikna tímabili áður en þeir hættu. Þátttakendum var slembiraðað til að fá annaðhvort vareniclin 1 mg tvisvar á dag (n=760) eða lyfleysu (n=750) í 24 vikur og var síðan fylgt eftir fram í 52. viku eftir að meðferð hófst. Þátttakendum voru gefin fyrirmæli um að fækka reykjum sígarettum um að minnsta kosti helming fyrir lok fjórðu viku meðferðarinnar og síðan aftur um helming fyrir lok áttundu viku meðferðar, með það markmið að ná fullkomnu reykleysi eftir 12 vikur. Í kjölfar fyrstu 12 viknanna, þar sem dregið var úr reykingum, var meðferð haldið áfram í aðrar 12 vikur. Hlutfall samfellds reykleysis (Continuous Abstinence Rate (CAR)) var marktækt hærri hjá einstaklingum sem fengu vareniclin en þeim sem fengu lyfleysu; helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

Hlutfall samfellds reykleysis hjá einstaklingum sem fengu vareniclin, borið saman við lyfleysu

	VARENICLIN n=760	Lyfleysa n=750	Líkindahlutfall (95% CI), p-gildi
CA* vika 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
CA* vika 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Öryggissnið vareniclins í þessari rannsókn var í samræmi við það sem sást í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

Einstaklingar með hjarta- og æðasjúkdóma

Vareniclin var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðasjúkdóm (annan en háþrýsting, eða auk háþrýstings) sem hafði verið greindur meira en 2 mánuðum áður. Þátttakendum var slembiraðað til að fá vareniclin 1 mg tvisvar á dag (n=353) eða lyfleysu (n=350) í 12 vikur og var síðan fylgt eftir í 40 vikur eftir að meðferð lauk. Hlutfall þeirra sem náðu 4-vikna samfelldu reyklausu tímabili í vareniclinhópnum var

47,3% og 14,3% í lyfleysuhópnum og 19,8% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelld reyklusir frá 9.-52. viku samanborið við 7,4% í lyfleysuhópnum.

Dauðsföll og alvarleg tilvik hjarta- og æðakvilla voru metin af blindaðri matsnefnd. Eftirtaldir kvillar komu fyrir með tíðni $\geq 1\%$ í öðrum hvorum meðferðarhópnum meðan á meðferð stóð (eða á næstu 30 dögum eftir að henni lauk): hjartadrep sem ekki leiddi til dauða (1,1% hjá hópnum sem fékk vareniclin, borið saman við 0,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartaverks (angina pectoris) (0,6% borið saman við 1,1%). Meðan á eftirfylgni í 52 vikur eftir meðferð stóð voru eftirtaldir kvillar meðal þeirra atburða sem voru metnir; þörf fyrir kransæðaaðgerð (coronary revascularisation) (2,0% borið saman við 0,6%), sjúkrahúsinnlögn vegna hjartaverks (1,7% borið saman við 1,1%) og nýgreining útlægs æðakvilla (peripheral vascular disease, PVD) eða innlögn vegna aðgerðar við útlægum æðakvilla (1,4% borið saman við 0,6%). Sumir þeirra sjúklinga sem þurftu á kransæðaaðgerð að halda gengust undir hana sem þátt í meðhöndlun hjartadreps sem ekki leiddi til dauða og sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartaverks. 0,3% sjúklinga í hópnum sem fékk vareniclin og 0,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu létust úr hjarta- eða æðakvillum á þeim 52 vikum sem rannsóknin stóð.

Til að meta öryggi vareniclins varðandi hjarta- og æðakvilla á kerfisbundinn hátt var gerð safngreining á niðurstöðum 15 klínískra rannsókna þar sem meðferð stóð í ≥ 12 vikur, en í þeim tóku þátt 7002 sjúklingar (4190 fengu vareniclin, 2812 fengu lyfleysu). Rannsóknin hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðakvilla, sem lýst er hér að ofan, var tekin með í safngreiningunni.

Lykilgreining á öryggi varðandi hjarta- og æðakvilla tók til tilvika og tímasetningar samsetts lokaviðmiðs alvarlegra meintilvika á hjarta- og æðakerfi (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem ekki leiddi til dauða og heilablóðfall sem ekki leiddi til dauða. Þau tilvik sem féllu undir skilgreiningu á lokaviðmiði voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd. Alls komu fá tilvik MACE fyrir á meðan á meðferð stóð í þeim rannsóknum sem teknar voru með í safngreiningunni (vareniclin 7 [0,17%]; lyfleysa 2 [0,07%]). Að auki komu fá tilvik MACE fyrir í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk (vareniclin 13 [0,31%]; lyfleysa 6 [0,21%]).

Safngreiningin sýndi að hjá sjúklingum sem fengu vareniclin var áhættuhlutfall fyrir MACE 2,83 (95% öryggismörk voru frá 0,76 til 10,55, $p=0,12$) hjá sjúklingum á meðan á meðferð stóð og 1,95 (95% öryggismörk voru frá 0,79 til 4,82, $p=0,15$) hjá sjúklingum í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk. Þetta jafngildir áætlaðri fjölgun um 6,5 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum á meðferð og 6,3 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum sem hafa lokið meðferð. Áhættuhlutfallið fyrir MACE var hærra hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi ásamt reykingum samanborið við sjúklinga sem voru ekki með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi aðra en reykingar. Í safngreiningunni var tíðni dauðsfalla af öllum orsökum (vareniclin 6 [0,14%]; lyfleysa 7 [0,25%]) sambærileg við tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðakvilla (vareniclin 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) í hópnum sem fengu vareniclin borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu.

Matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir

Öryggi vareniclins varðandi hjarta- og æðakerfi var metið í rannsókn hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir (yfirrannsókn; sjá kafla 5.1 – Taugageðrænt öryggi) og framhaldsrannsókn án meðferðar, matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi, þar sem 4.595 tóku þátt af þeim 6.293 einstaklingum sem höfðu lokið yfirrannsókninni ($N=8.058$) og þeim var fylgt eftir til viku 52. Af öllum einstaklingum sem fengu meðferð í yfirrannsókninni, voru 1.749 (21,7%) með meðalhættu á hjarta- og æðakvillum og 644 (8,0%) voru með mikla hættu á hjarta- og æðakvillum, eins og hún er skilgreind samkvæmt Framingham kvarðanum.

Aðalendapunkturinn var tími fram að alvarlegum meintilvikum í hjarta- og æðakerfi (major adverse cardiovascular events, MACE), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem leiddi ekki til dauða og heilaslag sem leiddi ekki til dauða meðan á meðferðinni stóð. Dauðsföll og hjarta- og æðakvillar voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd.

Eftirfarandi tafla sýnir tíðni MACE og áhættuhlutföll samanborið við lyfleysu fyrir alla meðferðarhópana meðan á meðferð stóð og uppsafnaðar upplýsingar fyrir meðferð plús 30 daga og til rannsóknarloka.

	Vareniclin N=2016	Búprópíón N=2006	NRT N=2022	Lyfleysa N=2014
Á meðferðartíma				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Á meðferðartíma plús 30 dagar				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Til rannsóknarloka				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Notkun vareniclins, búprópíóns og uppbótarmeðferðar með nikótíni (NRT) tengdist ekki aukinni hættu á meintilvikum á hjarta- og æðakerfi hjá reykingamönnum sem fengu meðferð í allt að 12 vikur og eftirfylgni í allt að eitt ár samanborið við lyfleysu, þótt ekki sé hægt að útiloka tengsl með öllu vegna tiltölulega lítils fjölda tilvika í heild.

Einstaklingar með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu (COPD)

Í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu var sýnt fram á verkun og öryggi vareniclins (1 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu sem voru að hætta að reykja. Í þessari rannsókn, sem stóð yfir í 52 vikur, fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og eftirfylgni stóð yfir í 40 vikur án meðferðar. Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var 4ra-vikna samfelldt reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO), annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence (CA)) frá viku 9 til viku 52. Öryggi vareniclins var sambærilegt við það sem fram hefur komið í öðrum rannsóknum sem gerðar hafa verið hjá almenningi, þar með talið öryggi með tilliti til lungnastarfsemi. Niðurstöðurnar fyrir 4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) má sjá í eftirfarandi töflu:

	4W CQR	CA vika 9-52
Vareniclin, (n = 248)	42,3%	18,5%
Lyfleysa, (n = 251)	8,8%	5,6%
Líkindahlutfall (Vareniclin á móti lyfleysu)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Rannsókn á einstaklingum með sögu um alvarlegt þunglyndi

Virgni vareniclins var staðfest í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var á 525 einstaklingum sem voru með sögu um alvarlegt þunglyndi á síðastliðnum tveimur árum eða voru í stöðugri meðferð. Tíðni þess að hætta að reykja (cessation rate) var svipuð hjá þessu þýði og almennt í samfélaginu. Samfelldt reykleysistíðni á vikum 9-12 var 35,9% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 15,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) og á vikum 9-52 var tíðnin 20,3% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 10,4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Algengustu aukaverkanir ($\geq 10\%$) hjá einstaklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (27,0% á móti 10,4% hjá lyfleysuhópi), höfuðverkur (16,8% á móti 11,2%), óeðlilegir draumar (11,3% á móti 8,2%), svefnleysi (10,9% á móti 4,8%) og skapstyggð (10,9% á móti 8,2%). Sálfraðilegir mælikvarðar sýndu engan mun á milli hópanna sem fengu vareniclin og lyfleysu og enga

almenna versnun þunglyndis eða önnur geðræn einkenni meðan á meðferðinni stóð í hvorum meðferðarhópnum.

Rannsókn á sjúklingum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa (schizoaffective disorder)

Öryggi og þol vareniclin var metið í tvíblindri rannsókn á 128 reykingamönnum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa sem tóku geðrofslyf og var þeim slembiraðað í hlutföllunum 2:1 á annars vegar vareniclin (1 mg tvisvar á sólarhring) og hins vegar lyfleysu í 12 vikur með 12 vikna eftirfylgnitímabili án lyfja.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (23,8% borið saman við 14,0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu), höfuðverkur (10,7% borið saman við 18,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og uppköst (10,7% borið saman við 9,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu). Meðal taugageðrænna aukaverkana (neuropsychiatric adverse events) sem tilkynnt var um var svefnleysi eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með tíðni $\geq 5\%$ í báðum meðferðarhópum og var tíðnin hærri hjá hópnum sem fékk vareniclin en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (9,5% borið saman við 4,7%).

Í heild versnaði geðklofi í hvorugum meðferðarhópnum, samkvæmt sálfræðilegum mælikvörðum, og engar breytingar urðu á utanstrýteinkennum (extra-pyramidal signs). Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk vareniclin en í hópnum sem fékk lyfleysu tilkynnti um sjálfsvígshugmyndir eða sjálfsvígshegðun fyrir upphaf þátttöku sinnar í rannsókninni (sjúkrasaga (lifetime history)) og eftir að virkri meðferð lauk (daga 33 til 85 eftir síðasta meðferðarskammt). Tíðni sjálfsvígstengdra atvika meðan á virkri meðferð stóð var svipuð í hópnum sem fékk vareniclin og hópnum sem fékk lyfleysu (11 borið saman við 9,3 %). Í hópnum sem fékk vareniclin var hlutfall sjúklinga með sjálfsvígstengd atvik óbreytt milli tímabilsins meðan á virkri meðferð stóð og tímabilsins eftir að meðferð lauk, en í hópnum sem fékk lyfleysu var þetta hlutfall lægra á tímabilinu eftir að meðferð lauk. Þó engin sjálfsvíg væru fullframin reyndi einn sjúklingur sem fékk vareniclin sjálfsvíg, en hann hafði sögu um nokkrar svipaðar tilraunir. Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir úr þessari einu rannsókn á því að hætta að reykja eru ekki nægileg til að draga af þeim endanlegar ályktanir um öryggi vareniclin hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa.

Rannsókn á taugageðrænu öryggi hjá þátttakendum með og án sögu um geðraskanir

Vareniclin var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu þar sem þátttakendur höfðu annars vegar sögu um geðraskanir (hópur með sögu um geðraskanir, N=4074) og hins vegar ekki sögu um geðraskanir (hópur án sögu um geðraskanir, N=3984). Þátttakendum á aldrinum 18-75 ára, sem reyktu 10 eða fleiri sígarettur á dag, var slembiraðað 1:1:1:1 til að fá vareniclin 1 mg tvisvar á dag, búprópíón SR 150 mg tvisvar á dag, uppbótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) 21 mg/dag í lækandi skömmtum eða lyfleysu á 12 vikna meðferðartímabili; síðan var þeim fylgt eftir í 12 vikur í viðbót eftir að meðferð lauk.

Aðalöryggisendapunktur var samsettur úr eftirtöldum taugageðrænum (neuropsychiatric, NPS) aukaverkunum: Alvarleg tilfelli kvíða, þunglyndis, óeðlilegrar líðunar eða fjandsamlegrar hegðunar, og/eða meðalalvarleg eða alvarleg tilfelli æsings, árásgirni, ranghugmynda, ofskynjana, manndráphugsana, oflætis, ofsahræðslu, vænisykis, geðrofs, sjálfsvígshugsana, sjálfsvígshegðunar eða sjálfsvígs.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá hópnum án sögu um geðraskanir.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	Hópur án sögu um geðraskanir N=3984			
	Vareniclin	Búprópíón	NRT	Lyfleysa
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	990	989	1006	999
Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n(%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric); NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Tíðni aukaverkana í samsetta endapunktinum var lág í öllum meðferðarhópnum og svipuð eða lægri hjá þeim sem fengu einhverja af virku meðferðunum en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Notkun vareniclin, búprópíóns og NRT hjá hópnum án sögu um geðraskanir hafði ekki í för með sér marktækt aukna tíðni NPS aukaverkana í samsetta aðalendapunktinum, í samanburði við lyfleysu (95% öryggisbil var núll eða lægra).

Hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) var svipað meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	Hópur án sögu um geðraskanir N=3984			
	Vareniclin N=990 n (%)	Búprópíón N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Lyfleysa N=999 n (%)
Á meðferðartíma				
Metinn fjöldi	988	983	996	995
Sjálfsvígshcegðun og/eða -hugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sjálfsvígshcegðun	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Við eftirfylgni				
Metinn fjöldi	807	816	800	805
Sjálfsvígshcegðun og/eða -hugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sjálfsvígshcegðun	0	1 (0,1)	0	0
Sjálfsvígshugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Eitt sjálfsvíg átti sér stað í meðferðinni hjá þátttakanda í hópnum án sögu um geðraskanir sem hafði fengið lyfleysu.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópnum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá hópnum með sögu um geðraskanir. Einstakir þættir aðalendapunktsins eru einnig sýndir.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	Hópur með sögu um geðraskanir N=4074			
	Vareniclin	Búprópíón	NRT	Lyfleysa
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	1026	1017	1016	1015
Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Þættir samsetts NPS aukaverkana aðalendapunkts, n (%):				
Kvíði ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Þunglyndi ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Óeðlileg líðan ^a	0	1 (0,1)	0	0
Fjandsamleg hegðun ^a	0	0	0	0
Æsingur ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Árásargirni ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Ranghugmyndir ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ofskynjanir ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Manndrápshugsanir ^b	0	0	0	0
Oflæti ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Ofsahræðsla ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vænisýki ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Geðrof ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sjálfsvígshögðun ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Sjálfsvíg ^b	0	0	0	0
Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric); a stig = mjög alvarlegar aukaverkanir; b stig = meðalalvarlegar og alvarlegar aukaverkanir; NRT= uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Í hverjum meðferðarhópi voru fleiri aukaverkanir tilkynntar hjá þeim sjúklingum sem voru í hópi með sögu um geðraskanir samanborið við hópinn án sögu um geðraskanir og var tíðni aukaverkana í samsettum endapunkti hærri hjá þeim sem fengu einhverja virka meðferð samanborið við lyfleysu. Notkun vareniclins, búprópíóns og NRT hjá hópnum með sögu um geðraskanir tengdist samt ekki marktækt aukinni hættu á NPS aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil innihélt núll).

Í hópnum með sögu um geðraskanir var svipað hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	Hópur með sögu um geðraskanir N=4074			
	Vareniclin N=1026 n (%)	Búprópíón N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Lyfleysa N=1015 n (%)
Á meðferðartíma				
Metinn fjöldi	1017	1012	1006	1006

Sjálfsvígshægðun og/eða -hugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sjálfsvígshægðun	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sjálfsvígshugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Við eftirfylgni				
Metinn fjöldi	833	836	824	791
Sjálfsvígshægðun og/eða -hugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sjálfsvígshægðun	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Ekki var tilkynnt um sjálfsvíg hjá hópnum með sögu um geðraskanir.

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá hjá þátttakendum sem fengu vareniclin í þessari rannsókn voru svipaðar og þær sem sáust í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

Í báðum hópnum var marktækt meira reykleysi hjá þátttakendum sem fengu vareniclin (staðfest með CO) í vikum 9 til 12 og í vikum 9 til 24 í samanburði við þátttakendur sem fengu búprópíón, nikótínplástur og lyfleysu (sjá töflu að neðan).

Helstu niðurstöður um verkun eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

	Hópur án sögu um geðraskanir	Hópur með sögu um geðraskanir
Samfellt reykleysi CA 9-12 n/N (%)		
Vareniclin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Búprópíón	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Lyfleysa	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniclin samanborið við NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
Samfellt reykleysi CA 9-24 n/N (%)		
Vareniclin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Búprópíón	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Lyfleysa	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniclin samanborið við NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA = samfellt reykleysi; NRT = uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Taugageðrænt öryggi: Safngreining og áhorfsrannsóknir

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum gáfu engar vísbendingar um aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum við notkun vareniclíns samanborið við lyfleysu. Sjálfstæðar áhorfsrannsóknir hafa heldur ekki sýnt fram á aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vareniclíni samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíóni.

Meðferðarrof

Hlutfall meðferðarrofs vegna aukaverkana var 11,4% fyrir vareniclin samanborið við 9,7% fyrir lyfleysu. Í þessum hópi var meðferðarrofshlutfallið fyrir algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin meðferð eftirfarandi: ógleði (2,7% á móti 0,6% hjá lyfleysuhóp), höfuðverkur (0,6% á móti 1,0% hjá lyfleysuhóp), svefnleysi (1,3% á móti 1,2% hjá lyfleysuhóp) og óeðlilegir draumar (0,2% á móti 0,2% hjá lyfleysuhóp).

Greiningar á klínískum rannsóknum:

Safngreining á niðurstöðum 5 slembiraðaðra, tvíblindra, samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun samkvæmt Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) hjá 1.907 sjúklingum (1.130 fengu vareniclin, 777 fengu lyfleysu). Safngreiningin fól í sér eina rannsókn (N=127) á sjúklingum með sögu um geðklofa eða geðhvarfaklofa og aðra rannsókn (N=525) hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Niðurstöðurnar sýndu ekki fram á neina aukningu á tíðni sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshæðunar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan. Af þeim 55 sjúklingum sem greindu frá sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígshæðun komu 48 (24 sem fengu vareniclin, 24 sem fengu lyfleysu) úr rannsóknunum tveimur sem tóku til sjúklinga með sögu um geðklofa/geðhvarfaklofa eða þunglyndi. Fáir sjúklingar greindu frá slíkum aukaverkunum í hinum þremur rannsóknunum (4 sem fengu vareniclin, 3 sem fengu lyfleysu).

Fjöldi sjúklinga og áhættuhlutfall sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshæðunar samkvæmt C-SSRS úr safngreiningu á niðurstöðum 5 klínískra samanburðarrannsókna með vareniclíni samanborið við lyfleysu:

	Vareniclin (N=1130)	Lyfleysa (N=777)
Sjúklingar með sjálfsvígshugsanir og/eða sjálfsvígshæðun* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Sjúklingaár útsetningar	325	217
Áhættuhlutfall # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Af þessum sjúklingum greindi einn sjúklingur í hvorum meðferðararmi frá sjálfsvígshæðun

** Sjúklingar með aukaverkun allt að 30 dögum eftir meðferð; % eru ekki vegin eftir rannsókn

RR nýgengishlutfalla á hver 100 sjúklingaár

Safngreining á niðurstöðum 18 tvíblindra, slembaðra, klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta taugasálfræðilegt öryggi vareniclíns. Rannsóknirnar tóku til þeirra 5 rannsókna sem lýst er hér fyrir ofan þar sem C-SSRS var notað og tóku til samtals 8.521 sjúklings (5.072 fengu vareniclin, 3.449 fengu lyfleysu), þar sem sumir þeirra voru með geðraskanir. Niðurstöðurnar sýndu svipaða tíðni samanlagðra taugageðrænna aukaverkana, annarra en svefntruflana, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með vareniclíni samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, með áhættuhlutfallið (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 1,15). Samanlagðar niðurstöður úr þessum 18 rannsóknum sýndu fram á svipaða tíðni í einstökum flokkum geðrænna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Taflan hér að neðan lýsir algengustu ($\geq 1\%$) flokkum aukaverkana sem greint var frá sem tengjast geðrænu öryggi, annarra en svefnraskan og -truflana.

Geðrænar aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 1\%$ sjúklinga í samanlögðum niðurstöðum úr 18 klínískum rannsóknum:

	Vareniclin (N=5072)	Lyfleysa (N=3449)
Kvíðaraskanir og -einkenni	253 (5,0)	206 (6,0)
Þunglyndisraskanir og -truflanir	179 (3,5)	108 (3,1)
Lyndisraskanir og -truflanir NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = Ekki flokkað annars staðar

Fjöldi (hlutfall) svarar til fjölda sjúklinga sem greindu frá aukaverkunum

Áhorfsrannsóknir

Í fjórum áhorfsrannsóknum, sem hver tók til 10.000 til 30.000 notenda vareniclins í leiðréttu greiningunum, var borin saman hættan á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum, þ.m.t. taugageðrænum sjúkrahúsinnlögnum og banvænum og ekki banvænum sjálfsskaða, hjá sjúklingum sem fengu vareniclin í samanburði við sjúklinga sem fengu uppþótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíoni. Allar rannsóknir voru afturskyggjar ferilrannsóknir og voru gerðar hjá sjúklingum með og án sögu um geðræn vandamál. Í öllum rannsóknum voru notaðar tölfræðilegar aðferðir til að hafa stjórn á truflandi þáttum, þ.m.t. kjörávísun vareniclins til heilbrigðari sjúklinga, þótt hugsanlegt sé að eftirstöðvar truflandi þátta séu til staðar.

Tvær af rannsóknunum sýndu ekki fram á neinn mun á hættu á innlögnum á sjúkrahús vegna taugageðrænna vandamála milli notenda vareniclins og notenda nikótínplásturs (áhættuhlutfall [HR] 1,14; 95% öryggisbil [CI]: 0,56-2,34 í fyrri rannsókninni og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 í seinni rannsókninni). Hæfnin til að greina mismun í þessum tveimur rannsóknum var takmörkuð. Þriðja rannsóknin sýndi ekki fram á neinn mun á hættu á geðrænum aukaverkunum sem greindust við heimsókn á neyðarmóttöku eða við innlögn á legudeild milli notenda vareniclins og notenda búprópíóns (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu lyfsins getur búprópíón tengst taugageðrænum aukaverkunum.

Fjórdða rannsóknin sýndi ekki fram á neinar vísbendingar um banvænan og ekki banvænan sjálfsskaða (áhættuhlutfall 0,88, 95% CI: 0,52-1,49) hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu uppþótarmeðferð með nikótíni. Tilvik greindra sjálfsvíga voru sjaldgæf á fyrstu þremur mánuðunum eftir að sjúklingar hófu lyfjameðferð (tvö tilvik af 31.260 notendum vareniclins og sex tilvik af 81.545 notendum uppþótarmeðferðar með nikótíni).

Ferilrannsókn á meðgöngu

Þýðis ferilrannsókn bar saman ungbörn sem voru útsett fyrir vareniclini in utero (N=335) við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu (N=78.412) og ungbörn mæðra sem reyktu ekki (N=806.438). Í þessari rannsókn voru ungbörn sem voru útsett fyrir vareniclini in utero samanborið við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu með lægri tíðni meðfæddra vanskapana (3,6% á móti 4,3%), andvana fæðinga (0,3% á móti 0,5%), fyrirburðarfæðinga (7,5% á móti 7,9%), ekki eins smá miðað við meðgöngualdur (12,5% á móti 17,1%) og fyrirmálsbelgjarifnunar (3,6% á móti 5,4%).

Börn

Öryggi og verkun vareniclins voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 312 sjúklingum á aldrinum 12 til 19 ára, sem reyktu að meðaltali að minnsta kosti 5 sigarettur á dag á 30 daga tímabili áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni og voru með a.m.k. 4 stig á Fagerstrom-kvarða (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence). Sjúklingum var lagskipt eftir aldri (12-16 ára og 17-19 ára) og líkamspyngd (≤ 55 kg og > 55 kg). Að lokinni tveggja vikna skammtaæðlögun var sjúklingum sem hafði verið slembiraðað til að fá vareniclin gefið það þannig að þeir sem vógu > 55 kg fengu 1 mg tvisvar á dag (háskammtahópur) eða 0,5 mg tvisvar á dag (lágskammtahópur), á meðan sjúklingar sem vógu ≤ 55 kg fengu 0,5 mg tvisvar á dag (háskammtahópur) eða 0,5 mg einu sinni á dag (lágskammtahópur). Sjúklingar fengu meðferð í 12

vikur og síðan fylgdi 40 vikna meðferðarhlé, ásamt ráðgjöf sem hæfði aldri þeirra meðan á rannsókninni stóð.

Eftirfarandi tafla sem unnin er úr ofangreindri rannsókn hjá börnum sýnir samanburð á hlutfalli samfellds reykleysis (continuous abstinence rate; CAR) frá viku 9 til 12, staðfest með kótínín í þvagprufu hjá heildarhópnum (full analysis set overall study population) og hjá þýðinu á aldrinum 12-17 ára.

CAR 9-12 (%)	Í heild n/N (%)	12-til-17-ára n/N (%)
Háskammtur af vareniclini	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Lágskammtur af vareniclini	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Lyfleysa	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Samanburður á meðferðum	Líkindahlutfall hjá CAR 9-12 (95% CI) [p-gildi]	
Háskammtur af vareniclini á móti lyfleysu	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lágskammtur af vareniclini á móti lyfleysu	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

* Þetta p gildi telst ekki tölfræðilega marktækt. Fyrirfram skilgreindar tölfræðilegar prófunaraðferðir hættu að skila niðurstöðum þegar samanburður á meðferð með háskammti af vareniclini á móti lyfleysu í rannsókninni í heild hætti að vera tölfræðilega marktækur.

CI=öryggisbil; N=fjöldi slembiraðaðra einstaklinga; n=fjöldi einstaklinga sem, í hverri heimsókn frá viku 9 til 12 (að báðum meðtöldum), sagðist ekki hafa reykt og ekki notað önnur lyf sem innihalda nikótín frá síðustu heimsókn/síðasta viðtali (á kvarðanum um nikótínnotkun (Nicotine Use Inventory)) og sem staðfest var í öllum þessum heimsóknum að var hættur reykingum byggt á kótíníni í þvagprufu.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Hámarks plasmabéttni vareniclinins næst yfirleitt innan 3-4 klukkustunda eftir inntöku. Stöðug þéttni fékkst innan 4 daga eftir endurtekna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásög er nánast algjört eftir inntöku og almennt aðgengi er hátt. Aðgengi við inntöku vareniclinins er óháð máltíðum eða hvenær dags lyfið er tekið.

Dreifing

Vareniclin dreifist um vefi, þar með talið til heilans. Sýnilegt dreifirúmmál var að meðaltali 415 lítrar (%CV=50) við jafnvægi (steady-state). Próteinbinding vareniclinins í plasma er lág (< 20%) og óháð bæði aldri og nýrnastarfsemi. Í nagdýrum kemst vareniclin yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólki.

Umbrot

Vareniclin er lítið umbrotið og um 92% skilst út óbreytt með þvagi og minna en 10% er skilið út sem umbrotsefni. Á meðal umbrotsefna í þvagi eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. Vareniclin er 91% af lyfjatengdum efnum í blóðrás. Á meðal umbrotsefna sem finnast í litlu magni í blóðrás eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

In vitro rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki cytókróm P450 ensímin (IC₅₀>6.400 ng/ml). P450 ensímkerfin sem prófuð voru fyrir hindrun voru: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. Vareniclin hvatti ekki virkni cytókróms P450 ensímanna 1A2 og 3A4 þegar það var prófað á lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*. Því er vareniclin ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahlvörð efna sem eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímkerfa.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs vareniclinins er u.þ.b. 24 klukkustundir. Brotthvarf vareniclinins um nýru er aðallega með gauklasíun auk virkrar pípluseytingar gegnum lífrænar katjón ferjur (organic cationic transporter (OCT2)). (Sjá kafla 4.5).

Línulegt/ólínulegt samband

Vareniclin sýnir línuleg lyfjahvörf eftir stakan (0,1 til 3 mg) skammt og endurtekna (1 til 3 mg/sólarhring) skammta.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Sýnt hefur verið fram á í sérstökum lyfjavarfarannsóknunum og í lyfjavarfagreiningum á þýði að aldur, kynþáttur, kyn, reykjarástand eða notkun annarra lyfja samhliða hafa engin klínísk áhrif á lyfjahvörf vareniclin.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem vareniclin er ekki umbrotið í lifur, ættu lyfjahvörf sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi að vera óbreytt (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf vareniclin voru óbreytt hjá sjúklingum með væga nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með meðalsvæna nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) var útsetning vareniclin 1,5 sinnum meiri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (áætluð kreatínín úthreinsun > 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.), var útsetning vareniclin 2,1 sinnum meiri. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi var vareniclin fjarlægð á virkan hátt með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Lyfjahvörf vareniclin hjá öldruðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (á aldrinum 65-75 ára) er svipuð og hjá ungum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Aldraðir einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi, vinsamlega sjá kafla 4.2.

Börn

Lyfjahvörf vareniclin eftir staka og endurtekna skammta hafa verið rannsökuð hjá börnum og unglingum á aldrinum frá og með 12 ára og til og með 17 ára og voru þau u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð á því skammtabili sem rannsakað var, 0,5 mg til 2 mg á sólarhring. Altæk útsetning við stöðugt ástand hjá unglingum sem vógu > 55 kg, metin með AUC (0-24), var sambærileg við það sem sást við sömu skammta hjá fullorðnum. Við gjöf 0,5 mg tvisvar á sólarhring var dagleg útsetning vareniclin við stöðugt ástand að meðaltali hærri (sem nam u.þ.b. 40%) hjá unglingum sem vógu ≤ 55 kg en hjá fullorðnum. Vareniclin er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun þess hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.1).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, frjósemi og fósturvexti. Í tilraun þar sem karlkyns rottum var gefið vareniclin í 2 ár sást aukið skammtaháð tíðni brúnfituæxla (æxli í brúnni fitu). Hjá afkvæmum ungafullra rotta, sem meðhöndlaðar voru með vareniclini, kom fram minnkuð frjósemi og aukning í viðbragðsheyrn (sjá kafla 4.6). Þessi áhrif komu einungis fram við útsetningu sem álitin er nægjanlega mikið umfram hámarks útsetningu hjá mönnum og hafa þar með lítið vægi við klíníska notkun. Aðrar upplýsingar en klínískar gefa til kynna að sjúklingar geta orðið háðir vareniclini en ekki jafn sterkt og nikótíni. Í klínískum rannsóknum á mönnum var lítil tilhneiging til að misnota vareniclin.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Sellulósi, örkristallaður (E460)

Kalsíum vetnisfosfat vatnsfrítt (E341)

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Kroskarmellósa natríum
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat.

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Príasetín
Indígókarmín Aluminium Lake (fyrir 1 mg)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynna: Geymið við lægri hita en 30°C.

Glas: Engin sérstök fyrirsmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Varenicline Newbury 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir viðhaldsmeðferð

- PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur í hitainnsiglaðri millipakkningu úr pappa.
- PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 28, 56, 112 eða 140 filmuhúðaðar töflur í öskju.
- Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með barnaöryggisloki sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur.

Varenicline Newbury 1 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir viðhaldsmeðferð

- PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur í hitainnsiglaðri millipakkningu úr pappa.
- PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 28, 56, 112 eða 140 filmuhúðaðar töflur í öskju.
- Háþéttni-pólýetýlen (HDPE) glas með barnaöryggisloki sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur.
- Ein ytri askja (fjölpakkning) sem inniheldur 2 háþéttni-pólýetýlen (HDPE) glös með barnaöryggisloki sem hvort inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur.

Varenicline Newbury 0,5 mg & 1 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

- 2 vikna pakkning: PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 1 þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur og 1 þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í hitainnsiglaðri millipakkningu úr pappa.
- 2 vikna pakkning: PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 1 þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur og 1 þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í öskju.
- 4 vikna pakkning: PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakkning sem inniheldur 1 þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur og 1 þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðaðar töflur og 1 þynnu með 28 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í hitainnsiglaðri pakkningu úr pappa.

Ein ytri askja (fjölpakkning) sem inniheldur:

- 12 vikna þakking: PVC/PCTFE(Aclar)-ál þynnupakking sem inniheldur 1 þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur og 1 þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðaðar töflur og 1 þynnu með 28 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í einni hitainnsiglaðri þakkingu úr pappa og tvær hitainnsiglaðar þakkingar úr pappa sem hvor inniheldur 56 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar þakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Newbury Pharmaceuticals AB
Medicon Village
223 81 Lund
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/24/067/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. október 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. janúar 2025.