

 16. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Civarenix, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33570

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Civarenix

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

0,5 mg tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder vareniclintartrat svarende til 0,5 mg vareniclin.

1 mg tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder vareniclintartrat svarende til 1,0 mg vareniclin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, kapselformede og bikonvekse tabletter på 4 mm×8 mm, præget med ”0.5” på den ene side og glat på den anden side.

1 mg filmovertrukne tabletter

Lyseblå, kapselformede og bikonvekse tabletter på 5 mm×10 mm, præget med ”1.0” på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Civarenix er indiceret til rygeophør hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

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

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Civarenix er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand.

Civarenix kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Effekt af at holde op med at ryge

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

Neuropsykiatriske symptomer

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

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

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

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

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

Tidligere psykiske forstyrrelser

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

Vareniclin-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykiske forstyrrelser (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopstudie blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med psykiske forstyrrelser i anamnesen sammenlignet med patienter uden psykiske forstyrrelser i anamnesen, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

Krampeanfald

Der er blevet rapporteret krampeanfald hos patienter behandlet med vareniclin i kliniske studier og efter markedsføring. Krampeanfaldene sås både hos patienter med og uden krampeanfald i anamnesen. Civarenix bør anvendes med forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

Seponering af behandlingen

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

Kardiovaskulære hændelser

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

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske tegn omfattede hævelse af ansigtet, munden (tungen, læberne og gummerne), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde indberettet livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejrtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og omgående kontakte lægen.

Kutane reaktioner

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

Hjælpestoffer

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

*In vitro*-studier viser, at vareniclin ikke hæmmer humane renale transportproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin - se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

Metformin

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

Cimetidin

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

Digoxin

Vareniclin ændrede ikke farmakokinetikken for digoxin i *steady-state*.

Warfarin

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

Alkohol

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

Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

*Bupropion*

Vareniclin ændrede ikke farmakokinetikken af bupropion i *steady-state*.

*Nikotinsubstitution*

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

Sikkerheden og virkningen af vareniclin i kombination med andre typer midler til rygeophør er ikke undersøgt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

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

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

Tabel over bivirkninger

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

| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig | Nasopharyngitis |
| Almindelig | Bronkitis, sinusitis |
| Ikke almindelig | Svampeinfektion, virusinfektion |
| **Blod og lymfesystem** |
| Sjælden | Nedsat antal blodplader |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig | Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit |
| Ikke almindelig | Hyperglykæmi |
| Sjælden | Diabetes mellitus, polydipsi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Meget almindelig | Drømmeforstyrrelser, søvnløshed |
| Ikke almindelig | Selvmordstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression\*, angst\*, hallucinationer\*,øget libido, nedsat libido |
| Sjælden | Psykose, søvngængeri, abnorm adfærd, dysfori, bradyfreni |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi |
| Ikke almindelig | Krampeanfald, tremor, letargi, hypæstesi |
| Sjælden | Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn‑vågen-cyklus |
| Ikke kendt | Forbigående bevidsthedstab |
| **Øjne** |
| Ikke almindelig | Konjunktivitis, øjensmerter |
| Sjælden | Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig | Tinnitus |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens |
| Sjælden | Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølge-amplitude i elektrokardiogram |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke almindelig | Forhøjet blodtryk, hedestigninger |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig | Dyspnø, hoste |
| Ikke almindelig | Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, svælgirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom (*upper-airway cough syndrom*), næseflåd |
| Sjælden | Laryngeal smerte, snorken |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed |
| Ikke almindelig | Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, bøvsen, aftøs stomatitis, gingivalsmerter |
| Sjælden | Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig | Udslæt, pruritus |
| Ikke almindelig | Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved |
| Sjælden | Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | Artralgi, myalgi, rygsmerter |
| Ikke almindelig | Muskelspasmer, muskuloskeletale brystsmerter |
| Sjælden | Ledstivhed, costochondritis |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke almindelig | Pollakisuri, nykturi |
| Sjælden | Glukosuri, polyuri |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Ikke almindelig | Menoragi |
| Sjælden | Vaginalt udflåd, seksuel dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Brystsmerter, træthed |
| Ikke almindelig | Ubehag i brystet, influenzalignende sygdom, pyreksi, asteni, utilpashed |
| Sjælden | Kuldefølelse, cyster |
| **Undersøgelser** |  |
| Almindelig | Abnorm leverfunktionstest |
| Sjælden | Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet |
| \*Hyppighederne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring. |

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på centralnervesystemet, midler mod afhængighedsforstyrrelser, midler mod nikotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

*Sammenlignende kliniske studier*

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

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

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (*Continuous Abstinence Rate, CA*) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle forsøgspersoner, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm. 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA-rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Studie 1 (n = 1.022) | Studie 2 (n = 1.023) |
| 4W-CQR | CA uge 9-52 | 4W-CQR | CA uge 9-52 |
| Vareniclin | 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 ratio*Vareniclin *vs.* placebo | 3,91p < 0,0001 | 3,13p < 0,0001 | 3,85p < 0,0001 | 2,66p < 0,0001 |
| *Odds ratio*Vareniclin *vs.* bupropion | 1,96p < 0,0001 | 1,45p = 0,0640 | 1,89p < 0,0001 | 1,72p = 0,0062 |

*Patienter, der rapporterede om rygetrang, abstinenser og forstærket virkning af rygning*

I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og abstinenser signifikant nedsat hos patienter randomiseret til vareniclin sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo reducerede vareniclin også de forstærkende virkninger af rygning, der kan fastholde rygeadfærd hos patienter, der ryger under behandlingen. Vareniclins virkning på trangen til at ryge, på abstinenser og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

*Studie af fastholdelse af afholdenhed*

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

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

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

**Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik vareniclin sammenlignet med placebo**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Vareniclinn = 602 | Placebon = 604 | Forskel(95 % CI) | *Odds ratio*(95 % CI) |
| CA\* uge 13-24 | 70,6 % | 49,8 % | 20,8 %(15,4 %; 26,2 %) | 2,47(1,95; 3,15) |
| CA\* uge 13-52 | 44,0 % | 37,1 % | 6,9 %(1,4 %; 12,5 %) | 1,35(1,07; 1,70) |

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (*continuous abstinence rate*)

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

*Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5*

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

*Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med vareniclin*

Vareniclin blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med vareniclin, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med vareniclin 1 mg 2 gange dagligt (n = 249) eller placebo (n = 245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget vareniclin for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

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

**Vedvarende afholdenhedsrate hos forsøgspersoner, der fik vareniclin sammenlignet med placebo**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Vareniclinn = 249 | Placebon = 245 | *Odds ratio* (95 % CI)p-værdi |
| CA\* uge 9-12 | 45,0 % | 11,8 % | 7,08 (4,34; 11,55),p < 0,0001 |
| CA\* uge 9-52 | 20,1 % | 3,3 % | 9,00 (3,97; 20,41),p < 0,0001 |

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (*Continuous Abstinence Rate*)

*Gradvis metode til at stoppe med at ryge*

Vareniclin blev evalueret i et 52‑ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten vareniclin 1 mg 2 gange dagligt (n = 760) eller placebo (n = 750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50 % ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50 % fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem, der fik placebo. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

**Vedvarende afholdenhedsrate hos forsøgspersoner, der fik vareniclin sammenlignet med placebo**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Vareniclinn = 760 | Placebon = 750 | *Odds ratio* (95 % CI)p-værdi |
| CA\* uge 15-24 | 32,1 % | 6,9 % | 8,74 (6,09; 12,53),p < 0,0001) |
| CA\* uge 21-52 | 27,0 % | 9,9 % | 4,02 (2,94; 5,50),p < 0,0001) |

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (*Continuous Abstinence Rate*)

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

*Forsøgspersoner med kardiovaskulær sygdom*

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

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

En metaanalyse af 15 kliniske studier med ≥ 12 ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik vareniclin og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere vareniclins kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil kardiovaskulær sygdom beskrevet ovenfor var inkluderet i metaanalysen.

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

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

*Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie hos forsøgspersoner med eller uden en psykisk forstyrrelse i anamnesen*

Vareniclins kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i ”Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykisk forstyrrelse i anamnesen” (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik 4.595 af de 6.293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N = 8.058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1.749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko, som defineret i henhold til Framingham-score.

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vareniclin****N = 2.016** | **Bupropion****N = 2.006** | **NRT (Nikotinplaster)****N = 2.022** | **Placebo****N = 2.014** |
| ***Under behandling*** |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 1 (0,05) | 4 (0,20) |
| *Hazard Ratio (95 % CI) vs. placebo* | 0,29 (0,05; 1,68) | 0,50 (0,10; 2,50) | 0,29 (0,05; 1,70) |  |
| ***Under behandling plus 30 dage*** |
| MACE, n (%) | 1 (0,05) | 2 (0,10) | 2 (0,10) | 4 (0,20) |
| *Hazard Ratio (95 % CI) vs. placebo* | 0,29 (0,05; 1,70) | 0,51 (0,10; 2,51) | 0,50 (0,10; 2,48) |  |
| ***Til og med afslutning af studiet*** |
| MACE, n (%) | 3 (0,15) | 9 (0,45) | 6 (0,30) | 8 (0,40) |
| *Hazard Ratio (95 % CI) vs. placebo* | 0,39 (0,12; 1,27) | 1,09 (0,42; 2,83) | 0,75 (0,26; 2,13) |  |

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

*Forsøgspersoner med let til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*

Virkningen og sikkerheden af vareniclin (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos forsøgspersoner med let til moderat KOL blev vist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, herunder lungesikkerhed. Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) er vist i følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **4W-CQR** | **CA uge 9-52** |
| Vareniclin, (n = 248) | 42,3 % | 18,5 % |
| Placebo, (n = 251) | 8,8 % | 5,6 % |
| *Odds ratio*(vareniclin *vs.* placebo) | 8,40p <0,0001 | 4,04p < 0,0001 |

*Studie hos forsøgspersoner med svær depression i anamnesen*

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

*Studie hos forsøgspersoner med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse*

Sikkerheden og tolerabiliteten af vareniclin blev vurderet i et dobbeltblindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Forsøgspersonerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgningsperiode på 12 uger.

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

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

*Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie hos forsøgspersoner med og uden tidligere psykiske forstyrrelser*

Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykiske forstyrrelser (psykiatrisk kohorte, N = 4.074) og forsøgspersoner uden tidligere psykiske forstyrrelser (ikke-psykiatrisk kohorte, N = 3.984). Forsøgspersoner i alderen 18‑75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg 2 gange dagligt, bupropion SR 150 mg 2 gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.

Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: svære angsttilfælde, depression, føle sig unormal eller fjendtlighed og/eller moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, homicidaltanker, mani, panik, paranoia, psykose, selvmordstanker, selvmordsadfærd eller gennemført selvmord.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Ikke-psykiatrisk kohorte****N = 3.984** |
| **Vareniclin** | **Bupropion** | **NRT (Nikotinplaster)** | **Placebo** |
| **Antal behandlede patienter** | 990 | 989 | 1.006 | 999 |
| **Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)** | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| **RD (95 % CI) *vs.* placebo** | -1,28(-2,40; -0,15) | -0,08(-1,37; 1,21) | -0,21(-1,54; 1,12) |  |
| **Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)** | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Ikke-psykiatrisk kohorte****N = 3.984** |
| **Vareniclin****N = 990****n (%)** | **Bupropion****N = 989****n (%)** | **NRT (Nikotinplaster)****N = 1.006****n (%)** | **Placebo****N = 999****n (%)** |
| **Under behandlingen** |
| Antal vurderet | 988 | 983 | 996 | 995 |
| Selvmordsadfærd og/eller ‑tanker | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 7 (0,7) |
| Selvmordsadfærd | 0 | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Selvmordstanker | 7 (0,7) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| **Under opfølgningen** |
| Antal vurderet | 807 | 816 | 800 | 805 |
| Selvmordsadfærd og/eller ‑tanker | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |
| Selvmordsadfærd | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Selvmordstanker | 3 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 4 (0,5) |

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

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

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

|  | **Psykiatrisk kohorte****N = 4.074** |
| --- | --- |
| **Vareniclin** | **Bupropion** | **NRT** | **Placebo** |
| **Antal behandlede patienter** | 1.026 | 1.017 | 1.016 | 1.015 |
| **Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)** | 67 (6,5) | 68 (6,7) | 53 (5,2) | 50 (4,9) |
| **RD (95 % CI) *vs.* placebo** | 1,59(-0,42; 3,59) | 1,78(-0,24; 3,81) | 0,37(-1,53; 2,26) |  |
| **Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):** |  |  |  |  |
| Angsta | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 6 (0,6) | 2 (0,2) |
| Depressiona | 6 (0,6) | 4 (0,4) | 7 (0,7) | 6 (0,6) |
| Føler sig unormala | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Fjentligheda | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Agitationb | 25 (2,4) | 29 (2,9) | 21 (2,1) | 22 (2,2) |
| Aggressionb | 14 (1,4) | 9 (0,9) | 7 (0,7) | 8 (0,8) |
| Vrangforestillingerb | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 |
| Hallucinationerb | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 2 (0,2) |
| Homicidaltankerb | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Manib | 7 (0,7) | 9 (0,9) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| Panikb | 7 (0,7) | 16 (1,6) | 13 (1,3) | 7 (0,7) |
| Paranoiab | 1 (0,1) | 0 | 0 | 2 (0,2) |
| Psykoseb | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| Selvmordsadfærdb | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| Selvmordstankerb | 5 (0,5) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 2 (0,2) |
| Gennemført selvmordb | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)** | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

AE = bivirkning, aGrad = AE af svær grad, bGrad = AE af moderat og svær grad, NRT = nikotinplaster (*nicotine replacement therapy patch*)

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Psykiatrisk kohorte****N = 4.074** |
| **Vareniclin****N = 1.026****n (%)** | **Bupropion****N = 1.017****n (%)** | **NRT****N = 1.016****n (%)** | **Placebo****N = 1.015****n (%)** |
| **Under behandlingen** |
| Antal vurderet | 1.017 | 1.012 | 1.006 | 1.006 |
| Selvmordsadfærd og/eller ‑tanker | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Selvmordsadfærd | 0 | 1 (0,1) | 0 | 2 (0,2) |
| Selvmordstanker | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| **Under opfølgningen** |
| Antal vurderet | 833 | 836 | 824 | 791 |
| Selvmordsadfærd og/eller ‑tanker | 14 (0,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Selvmordsadfærd | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Selvmordstanker | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |

NRT = nikotinplaster (*nicotine replacement therapy patch*)

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

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.

I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk overlegenhed i forhold til CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste virkningsresultater er opsummeret i følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Ikke-psykiatrisk kohorte** | **Psykiatrisk kohorte** |
| **CA 9-12 n/N (%)** |
| Vareniclin | 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 %) |
| **Sammenligning af behandlinger:** *Odds ratio* (95 % CI), p-værdi |
| Vareniclin *vs.* placebo | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| Bupropion *vs.* placebo | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |
| NRT *vs.* placebo | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| Vareniclin *vs.* bupropion | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| Vareniclin *vs.* NRT | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| **CA 9-24 n/N (%)** |
| Vareniclin | 256/1.005 (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 %) |
| **Sammenligning af behandlinger:** *Odds ratio* (95 % CI), p-værdi |
| Vareniclin *vs.* placebo | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| Bupropion *vs.* placebo | 2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NRT *vs.* placebo | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| Vareniclin *vs.* bupropion | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| Vareniclin *vs.* NRT | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

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

*Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier*

Analyser af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for alvorlige neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der får behandling med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nikotinsubstitution eller bupropion.

*Behandlingsseponering*

Behandlingsseponeringsraten på grund af bivirkninger var 11,4 % for vareniclin sammenlignet med 9,7 % for placebo. I denne gruppe er seponeringsraterne for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med vareniclin: kvalme (2,7 % *vs.* 0,6 % for placebo), hovedpine (0,6 % *vs.* 1,0 % for placebo), søvnløshed (1,3 % *vs.* 1,2 % for placebo) og abnorme drømme (0,2 % *vs.* 0,2 % for placebo).

Analyser af kliniske studier

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

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

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

\* Af disse rapporterede én patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd

\*\* Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtet for hvert studie

# RR af incidensrater for hver 100 patientår

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

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

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

\* IKA: ikke klassificeret andetsteds

Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

Observationsstudier

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

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

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

Graviditetskohortestudie

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Linearitet/non-linearitet

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

Farmakokinetik hos særlige patientpopulationer

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Vareniclins farmakokinetik var uændret hos patienter med let nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance > 50 ml/min og ≤ 80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance ≥ 30 ml/min og ≤ 50 ml/min) var vareniclin-niveauet øget 1,5 gange sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance > 80 ml/min). Hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance < 30 ml/min) var vareniclin-niveauet øget 2,1 gange. Hos forsøgspersoner med nyresygdom i sidste stadie (ESDR) blev vareniclin effektivt fjernet ved hæmodialyse (se pkt. 4.2).

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, fertilitet og embryoføtal udvikling. Hos hanrotter, der fik vareniclin i 2 år, sås der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkommet af rotter, der fik behandling med vareniclin, mens de var drægtige, udviste nedsat fertilitet og øget ”*auditory startle response*” (se pkt. 4.6). Disse virkninger blev kun observeret ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering, og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Non-kliniske data indikerer, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nikotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

*0,5 mg og 1 mg*

Ascorbinsyre

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

*0,5 mg*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

*1 mg*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Indigotin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Civarenix 0,5 mg filmovertrukne tabletter (vedligeholdelsespakninger)

*Højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med en børnesikret lukning af polypropylen*

Pakningsstørelser: 56 filmovertrukne tabletter.

*Aluminium/Aluminium-blister*

Pakningsstørelser: 56 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Civarenix 1 mg filmovertrukne tabletter (vedligeholdelsespakninger)

*Højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med en børnesikret lukning af polypropylen*

Pakningsstørelser: 56 filmovertrukne tabletter.

*Aluminium/Aluminium-blister*

Pakningsstørelser: 28, 56 og 112 filmovertrukne tabletter, i en æske.

 28 filmovertrukne tabletter, i et etui.

Civarenix 0,5 mg + 1 mg filmovertrukne tabletter (startpakninger)

2-ugers pakning: *Aluminium/Aluminium-blistere* indeholdende 11×0,5 mg filmovertrukne tabletter og 14×1 mg filmovertrukne tabletter, i et etui.

4-ugers pakning: *Aluminium/Aluminium-blistere* indeholdende 11×0,5 mg filmovertrukne tabletter og 42×1 mg filmovertrukne tabletter, i et etui.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic AB

Övägen 1

21647 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 70030

1 mg: 70031

0,5+1 mg: 70032

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-