FASS

CHAMPIX®

℞ (F)

Pfizer

Filmdragerad tablett 0,5 mg

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

Medel vid nikotinberoende

Aktiv substans:

Vareniklin

ATC-kod:

N07BA03

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

CHAMPIX® filmdragerad tablett 0,5 mg, 0,5 mg + 1 mg och 1 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast då läkemedelsbehandling ges i kombination med motiverande stöd.

Texten är baserad på produktresumé: 05/2023.

Indikationer

Champix är indicerat för rökavvänjning hos vuxna.

Kontraindikationer

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

Dosering

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

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

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

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

För patienter som inte kan eller vill sluta tvärt bör en gradvis nedtrappning av rökningen med CHAMPIX övervägas. Patienterna bör trappa ned rökningen under behandlingens 12 första veckor och sluta helt när behandlingsperioden är slut. Patienterna bör

därefter fortsätta ta CHAMPIX i ytterligare 12 veckor, vilket ger en behandlingslängd på totalt 24 veckor (se avsnitt Farmakodynamik).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population
CHAMPIX rekommenderas inte för behandling av pediatriska patienter eftersom effekt inte har visats i denna population (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

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

Varningar och försiktighet

Effekter vid rökavvänjning
Fysiologiska förändringar till följd av rökavvänjning, med eller utan behandling med CHAMPIX, kan förändra farmakokinetiken eller

farmakodynamiken hos vissa läkemedel, vilket kan göra dosjustering nödvändig för dessa läkemedel (inkluderande t ex teofyllin, warfarin och insulin). Eftersom rökning inducerar enzymet CYP1A2, kan rökavvänjning leda till en ökning av plasmanivåerna av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2.

Neuropsykiatriska symtom
Efter marknadsintroduktion har förändrat beteende eller tankesätt, ångest, psykos, humörförändringar, aggressivt beteende, depression, självmordstankar, självmordsbeteende och självmordsförsök rapporterats hos patienter som försöker sluta röka med CHAMPIX.
En stor, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll och placebokontroll utfördes för att jämföra risken för allvarliga neuropsykiatriska händelser hos patienter med och utan tidigare psykisk sjukdom, som genomgick rökavvänjningsbehandling med vareniklin, bupropion, nikotinplåster (NRT) eller placebo. Primär endpoint för säkerheten var en sammansättning av neuropsykiatriska biverkningar som hade rapporterats efter marknadsintroduktionen.
Användningen av vareniklin till patienter med eller utan anamnes på psykisk sjukdom hade inget samband med någon ökad risk för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar avseende sammansatt primär endpoint i jämförelse med placebo (se avsnitt *Farmakodynamiska egenskaper – Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom*).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Information om hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

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

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

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

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

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

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

Digoxin
Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av digoxin vid steady state.

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

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

Användning tillsammans med andra behandlingar för rökavvänjning

Bupropion
Vareniklin förändrade inte farmakokinetiken av bupropion vid steady state.

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

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

Graviditet

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

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

Amning

Det är okänt huruvida vareniklin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Djurstudier tyder på att vareniklin utsöndras i

bröstmjölk. Beslut om huruvida amningen alternativt behandlingen med CHAMPIX ska fortsätta eller avbrytas bör tas, varvid nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling med CHAMPIX för kvinnan ska beaktas.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

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

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

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

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

Organsystem	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit.
Vanliga	Bronkit, sinuit.
Mindre vanliga	Svampinfektion, virusinfektion.
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Minskat antal blodplättar.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	

Organsystem	Biverkningar
	Viktökning, minskad aptit, ökad aptit.
Mindre vanliga	Hyperglykemi
Sällsynta	Diabetes mellitus, polydipsi.
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, insomnia.
Mindre vanliga	Självmordstankar, aggression, panikreaktion, onormala tankar, rastlöshet, humörsvängningar, depression*, ångest*, hallucinationer*, ökad libido, minskad libido.
Sällsynta	Psykos, somnabulism, onormalt beteende, dysfori, bradyfreni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk.
Vanliga	Somnolens, yrsel, dysgeusi.
Mindre vanliga	Kramper, tremor, letargi, hypoestesi.
Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, hypertoni, dysartri, onormal koordination, hypogeusi, sömnstörningar på grund av störd dygnsrytm.
Ögon	
Mindre vanliga	Konjunktivit, ögonvärk.
Sällsynta	Skotom, skleral missfärgning, mydriasis, fotofobi, myopi, ökat tårflöde.

Organsystem	Biverkningar
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens.
Sällsynta	Förmaksflimmer, sänkning av ST-våg (EKG), sänkning av T-vågsamplitud (EKG).
Blodkärl	
Mindre vanliga	Ökat blodtryck, värmevallningar.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, hosta.
Mindre vanliga	Övre luftvägsinflammation, luftvägsobstruktion, dysfoni, allergisk rinit, halsirritation, täppta bihålor, övre luftvägssyndrom med hosta, rinorré.
Sällsynta	Laryngeal smärta, snarkning.
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående.
Vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, kräkning, förstoppning, diarré, uppsvälld buk, buksmärta, tandvärk, dyspepsi, flatulens, muntorrhet.
Mindre vanliga	

Organsystem	Biverkningar
	Blodig avföring, gastrit, förändrad avföringsvana, rapningar, aftös stomatit, smärta i tandköttet.
Sällsynta	Hematemes, onormal avföring, tungbeläggningar.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag, klåda.
Mindre vanliga	Erytem, akne, hyperhidros, nattliga svettningar.
Sällsynta	Allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnson syndrom och Erytema multiforme, angioödem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärta.
Mindre vanliga	Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta i bröstet.
Sällsynta	Stelhet i lederna, kostokondrit.
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Pollakisuri, nokturi.
Sällsynta	Glukosuri, polyuri.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Menorragi.
Sällsynta	Vaginala flytningar, sexuella störningar.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Bröstsmärta, trötthet.

Organsystem	Biverkningar
Mindre vanliga	Bröstbesvär, influensaliknande sjukdom, feber, asteni, sjukdomskänsla.
Sällsynta	Känsla av frusenhet, cystor.
Undersökningar	
Vanliga	Onormala levervärden.
Sällsynta	Onormal sperma, ökad halt av C-reaktiva proteiner, minskat blodkalciumvärde.
* Frekvenserna är uppskattade från en observationsstudie genomförd efter marknadsföring	

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Vid överdosering ska gängse stödjande åtgärder vidtas efter behov.
Det har visat sig att vareniklin dialyseras hos patienter med terminal njurinsufficiens (se avsnitt Farmakokinetik). Erfarenhet saknas dock av dialys efter överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Vareniklin binds med hög affinitet och selektivitet till α4β2-neuronala nikotinacetylkolinreceptorer, där det verkar som partiell agonist – en substans som har både agonistisk verkan, med lägre inneboende effekt än nikotin, och antagonistisk verkan i närvaro av nikotin.

Elektrofysiologiska studier *in vitro* och neurokemiska studier *in vivo* har visat att vareniklin binds till α4β2-neuronala nikotinacetylkolinreceptorer och stimulerar receptormedierad aktivitet, men på en väsentligt lägre nivå än nikotin. Nikotin konkurrerar om samma bindningsställe på humana α4β2 nAChR, där vareniklin har högre affinitet. Vareniklin kan därför effektivt blockera nikotinets förmåga att fullt ut aktivera α4β2-receptorerna och det mesolimbiska dopaminsystemet, den neuronala mekanism som ligger bakom den upplevda förstärkningen och belöningen vid rökning. Vareniklin är högselektivt och binder kraftigare till α4β2-receptorsubtypen (Ki=0.15 nM) än till andra vanliga nikotinreceptorer (α3β4 Ki=84 nM, α7 Ki= 620 nM, α1βγδ Ki= 3 400 nM), eller till icke-nikotinreceptorer och transportörer (Ki > 1µM, utom till 5-HT3 receptorer: Ki=350 nM).

Farmakodynamisk effekt

CHAMPIX effekt vid rökavvänjning är en följd av vareniklins partiella agonistiska verkan vid α4β2-nikotinreceptorn, där dess bindning ger tillräcklig effekt för att lindra symtomen på begär och utsättning (agonistisk verkan), samtidigt som belönings- och förstärkningseffekterna av rökning reduceras genom förhindrande av nikotinets bindning till α4β2-receptorerna (antagonistisk verkan).

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

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

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

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

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

	Studie 1 (n = 1 022)		Studie 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA v. 9-52	4W CQR	CA v. 9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds-kvot CHAMPIX kontra placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Odds-kvot CHAMPIX kontra bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p = 0,0062

Patientrapporterat röksug, utsättningssymtom och förstärkande effekter vid rökning

Ett genomgående fynd vid aktiv behandling i studierna 1 och 2 var en väsentlig minskning av röksug och abstinensbesvär hos patienter som randomiserats till behandling med CHAMPIX jämfört med placebo. CHAMPIX minskade också väsentligt förstärkningseffekterna av rökning, vilka kan vidmakthålla rökningsbeteendet hos patienter som röker under behandlingen,

jämfört med placebo. Vareniklins effekt på röksug, abstinensbesvär och förstärkningseffekter av rökning uppmättes inte under långtidsuppföljningsfasen utan behandling.

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

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

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

	Champix n = 602	Placebo n = 604	Skillnad (95 % CI)	Odds-kvot (95 % CI)
			20,8 %	

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

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

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

Studie på patienter som behandlades med CHAMPIX på nytt
CHAMPIX utvärderades i en dubbelblindad, placebokontrollerad prövning med 494 patienter som tidigare hade gjort ett försök att sluta röka med CHAMPIX och antingen misslyckats med att sluta

eller fått återfall efter behandlingen. Patienter som hade upplevt någon bekymmersam biverkning under den tidigare behandlingen uteslöts. Patienterna slumpades 1:1 till att få antingen CHAMPIX 1 mg två gånger dagligen (N=249) eller placebo (N=245) i 12 veckor och följdes sedan upp i upp till 40 veckor efter behandlingen. De patienter som ingick i den här studien hade tidigare tagit CHAMPIX för att försöka sluta röka (under en total behandlingstid på minst två veckor) minst tre månader innan de kom med i studien och hade rökt i minst fyra veckor.
De patienter som behandlades med CHAMPIX hade en överlägsen frekvens av CO-verifierad rökfrihet under vecka 9–12 samt under vecka 9–52 jämfört med de patienter som behandlades med placebo. Huvudresultaten framgår av följande tabell:

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

Gradvis nedtrappning för att sluta röka
CHAMPIX utvärderades i en 52 veckor lång dubbelblind placebokontrollerad studie med 1 510 försökspersoner som inte kunde eller inte ville sluta röka inom fyra veckor, men som ville

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

Kontinuerlig rökfrihet hos försökspersoner som behandlades med CHAMPIX jämfört med placebo

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

*CA: Kontinuerlig rökfrihet

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

Patienter med kardiovaskulär sjukdom
CHAMPIX utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med försökspersoner med stabil, kardiovaskulär sjukdom (annan än, eller i tillägg till, högt blodtryck) som diagnostiserats mer än 2 månader före studiestart. Försökspersonerna randomiserades till behandling med CHAMPIX 1 mg två gånger dagligen (n = 353) eller placebo (n = 350) under 12 veckor och följdes sedan upp under 40 veckor. 4-veckors kontinuerlig rökfrihet (CQR) för vareniklin och placebo var 47,3 % respektive 14,3 % och motsvarande för veckorna 9-52 var 19,8 % (vareniklin) jämfört med 7,4 % (placebo).

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

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

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

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

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

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

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

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

	CHAMPIX N=2 016	**Bupropion N=2 006**	**NRT N=2 022**	**Placebo N=2 014**

Under behandling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Riskkvot (95 % KI) kontra placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Under behandling plus 30 dagar				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Riskkvot (95 % KI) kontra placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Till studiens slut				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Riskkvot (95 % KI)jfr med placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

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

Patienter med mild till måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)
Effekt och säkerhet av CHAMPIX (1 mg två gånger dagligen) vid rökavvänjning hos patienter med mild till måttlig KOL har visats i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk prövning. I denna 52-veckors studie behandlades patienterna i 12 veckor, följt av 40 veckor utan behandling. Primär endpoint i studien var kolmonoxid (CO) verifierad, 4 veckors kontinuerlig rökfrihet

(4W-CQR) under veckorna 9-12 och en viktig sekundär endpoint var kontinuerlig rökfrihet under veckorna 9-52. Säkerhetsprofilen för vareniklin, var jämförbar med den som rapporterats i andra studier i den allmänna befolkningen, inklusive pulmonell säkerhet. Resultaten för 4W-CQR (veckorna 9-12) och CA (veckorna 9-52) i studien visas i följande tabell:

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

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

skillnad mellan vareniklingruppen och placebogruppen och ingen sammantagen försämring av depression, eller andra psykiska symtom, under studien i någon av behandlingsgrupperna.

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

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

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

Sammantaget sågs ingen försämring, mätt med psykiatriska skalor, av schizofrenin i någon av behandlingsgrupperna och det sågs inga allmänna förändringar av extrapyramidala symtom.
I vareniklingruppen var det, jämfört med placebo, en större andel patienter som rapporterade suicid-tankar eller -beteende före inkluderingen i studien (livshistoria) och efter avslutad aktiv behandlingsperiod (dag 33 till 85 efter sista dosintag). Under den aktiva behandlingsperioden var incidensen suicidrelaterade

händelser densamma hos vareniklinbehandlade och placebobehandlade patienter (11 % respektive 9,3 %). Andelen patienter med suicidrelaterade händelser under den aktiva behandlingsfasen jämfört med post-behandlingsfasen var oförändrad i vareniklingruppen; i placebogruppen var denna andel lägre i post-behandlingsfasen. Även om det inte rapporterades några genomförda självmord, förekom ett suicidförsök hos en vareniklinbehandlad patient vars tidigare sjukhistoria innehöll flertalet liknande försök. De begränsade data från denna enskilda rökavvänjningsstudie är inte tillräckliga för att dra definitiva slutsatser angående säkerheten hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom.

Neuropsykiatrisk säkerhetsstudie hos försökspersoner med och utan tidigare psykisk sjukdom

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

Primär säkerhets-endpoint var en sammansättning av följande neuropsykiatriska biverkningar: allvarliga fall av ångest, depression, onormala känslor, känslor av fientlighet, och/eller

måttliga/svåra fall av agitation, aggression, vanföreställningar, hallucinationer, mordtankar, mani, panik, paranoia, psykos, självmordstankar, självmordsbeteende eller fullbordat självmord.

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

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

neuropsyk. biverkningar n (%)				

NRT=nikotinplåster

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

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

	Icke-psykiatrisk kohort N=3 984			
	Vareniklin N=990 n (%)	**Bupropion N=989 n (%)**	**NRT N=1 006 n (%)**	**Placebo N=999 n (%)**
Under behandling				
Antal undersökta	988	983	996	995
	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)

Självmords-beteende och/eller -tankar				
Självmords-beteende	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Självmords-tankar	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Under uppföljning				
Antal undersökta	807	816	800	805
Självmords-beteende och/eller -tankar	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Självmords-beteende	0	1 (0,1)	0	0
Självmords-tankar	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=nikotinplåster

Ett fall av fullbordat självmord inträffade under behandlingstiden hos en försöksperson som behandlades med placebo i den icke-psykiatriska kohorten.
I följande tabell visas frekvensen för den sammansatta primära endpointen avseende neuropsykiatriska biverkningar indelad per behandlingsgrupp samt riskdifferenser (RD) (95 % CI) jämfört med placebo i den **psykiatriska kohorten**. De enskilda komponenterna i endpointen redovisas också.

Tabellen visar även sammansatt endpoint för allvarliga neuropsykiatriska biverkningar:

	Psykiatrisk kohort N=4 074			
	Vareniklin	**Bupropion**	**NRT**	**Placebo**
Antal behandlade patienter	1 026	1 017	1 016	1 015
Sammansatt primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95 % CI) kontra placebo	1,59 (–0,42; 3,59)	1,78 (–0,24; 3,81)	0,37 (–1,53; 2,26)	
Komponenter i primär endpoint avseende neuropsyk. biverkningar (%):				
	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)

Ångest[a]				
Depression[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Onormala känslor[a]	0	1 (0,1)	0	0
Fientlighet[a]	0	0	0	0
Agitation[b]	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vanföreställningar[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinationer[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordtankar[b]	0	0	0	0
Mani[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia[b]	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykos[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)

Självmordsbeteende[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Självmordstankar[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullbordat självmord[b]	0	0	0	0
Sammansatt endpoint avseende de allvarliga neuropsyk. biverkningarn (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

[a]Biverkningsgrad = svår; [b]Biverkningsgrad = medelsvår och svår; NRT = nikotinplåster

Fler biverkningar rapporterades hos patienter i den psykiatriska kohorten än i den icke-psykiatriska kohorten i de olika behandlingsgrupperna och antalet händelser för den sammansatta

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

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

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

Antal undersökta	833	836	824	791
Självmords-beteende och/eller -tankar	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Självmords-beteende	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Självmords-tankar	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=nikotinplåster

Inga fullbordade självmord rapporterades i den psykiatriska kohorten.

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

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

De viktigaste effektresultaten sammanfattas i nedanstående tabell:

	Icke-psykiatrisk kohort	**Psykiatrisk kohort**
CA 9-12 n/N (%)		

Vareniklin	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropion	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
NRT	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Placebo	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT kontra placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklin kontra bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklin kontra NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Vareniklin	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropion	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
NRT	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Placebo	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)
Behandlingsjämförelse: Oddskvot (95 % CI), p-värde		
Vareniklin kontra placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT kontra placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin kontra bupropion	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047

Vareniklin kontra NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

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

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

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

Analyser av kliniska prövningar
En metaanalys av 5 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar som omfattade 1 907 patienter (1 130 vareniklin, 777 placebo) genomfördes för att utvärdera självmordstankar och självmordsbeteende som rapporterades med Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C–SSRS). Denna metaanalys inkluderade en prövning (N=127) på patienter med

schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom och en annan prövning (N=525) på patienter med depression i anamnesen. Resultaten visade ingen ökning av incidensen av självmordstankar och/eller självmordsbeteende hos patienter som behandlades med vareniklin jämfört med patienter som behandlades med placebo, vilket framgår av nedanstående tabell. Av de 55 patienter som rapporterade självmordstankar eller självmordsbeteende var 48 (24 vareniklin, 24 placebo) från de två prövningarna som rekryterade patienter med schizofreni/schizoaffektiv sjukdom eller depression i anamnesen. Få patienter rapporterade sådana händelser i de andra tre prövningarna (4 vareniklin, 3 placebo).

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

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

* Av dessa rapporterade en patient i varje behandlingsgren självmordsbeteende

** Patienter med händelser upp till 30 dagar efter behandling; % är inte viktat efter studie
#RR incidensfrekvens per 100 patientår

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

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

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

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

Andelarna (procentenheterna) motsvarar antalet patienter som rapporterat biverkningen

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

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

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

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

Pediatrisk population
Effekten och säkerheten för vareniklin har undersökts i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie på 312 patienter i åldern 12 till 19 år, som rökte i genomsnitt minst 5 cigaretter per dag under de 30 dagarna som föregick rekryteringen och som hade minst 4 poäng på Fagerströmskalan för nikotinberoende. Patienterna delades in efter ålder (12-16 år och 17-19 år) och kroppsvikt (≤55 kg och >55 kg). Efter två veckors titrering fick de patienter som randomiserats till vareniklin och som vägde >55 kg 1 mg två gånger dagligen (högdosgrupp) eller 0,5

mg två gånger dagligen (lågdosgrupp), medan patienterna som vägde ≤55 kg fick 0,5 mg två gånger dagligen (högdosgrupp) eller 0,5 mg en gång dagligen (lågdosgrupp). Behandlingen pågick i 12 veckor och följdes sedan av 40 veckor utan behandling, parallellt med åldersanpassad rådgivning under hela studien.

Följande tabell med data från den ovan beskrivna pediatriska studien visar en jämförelse av frekvensen kontinuerlig rökfrihet (Continous Abstinence Rate, CAR) vecka 9-12, bekräftat genom analys av kotinin i urinen, för hela analysgruppen i studiepopulationen och för populationen i åldern 12-17 år.

CAR 9-12 (%)	**Totalt** **n/N (%)**	**12-17-åringar** **n/N (%)**
Högdos-vareniklin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Lågdos-vareniklin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Behandlingsjämförelser	**Oddskvot för CAR 9-12 (95 % CI) [p-värde]**	
Högdos-vareniklin kontra placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lågdos-vareniklin kontra placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*
** Detta p-värde betraktas inte som statistiskt signifikant. Enligt förspecificerade statistiska testprocedurer avbröts testet när jämförelsen mellan högdos-vareniklin och placebobehandling för hela studien inte uppnådde statistisk signifikans.* CI=konfidensintervall; N=antal deltagare som randomiserats; n=antal deltagare som, vid varje besök från vecka 9 till och med		

12, uppgav att de inte hade rökt och inte använt några andra nikotininnehållande produkter sedan det senaste studiebesöket/senaste kontakten (på checklista för nikotinanvändning) och som vid samtliga dessa besök bekräftades ha slutat röka baserat på test av kotinin i urinen.

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population
Vareniklins endos- och flerdosfarmakokinetik har undersökts hos pediatriska patienter i åldern 12 t.o.m. 17 år och var ungefär dosproportionerlig över det studerade dagliga dosintervallet, 0,5 mg-2 mg. Systemisk exponering vid steady state hos ungdomar med kroppsvikt > 55 kg, utvärderat som AUC (0-24), var jämförbar med den som noterats vid samma doser i den vuxna populationen. När 0,5 mg gavs två gånger dagligen var genomsnittlig daglig exponering för vareniklin vid steady state högre (ca. 40 %) hos ungdomar med kroppsvikt ≤ 55 kg jämfört med vad som noterats i den vuxna populationen. CHAMPIX rekommenderas inte för

behandling av pediatriska patienter eftersom effekt inte har visats i denna population (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
0,5 mg och 1 mg tabletter
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfritt kalciumvätefosfat
Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering
0,5 mg tablett
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Triacetin

1 mg tablett
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
indigokarmin Aluminium Lake E132
Triacetin

Miljöpåverkan

Vareniklin

Miljörisk: Användning av vareniklin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Vareniklin bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Vareniklin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Physical properties[4]

Solubility at pH 4-10:	>100 x 10^6 µg/L
	pKa: 9.2

Vapor pressure at 25 °C:	Estimated at $<1x10^{-7}$ mmHg
Molecular weight:	361.35 (varenicline tartrate) 211.26 (varenicline)

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$PEC\ (\mu g/L) = (A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}*A(100-R)$

$PEC = 2.08 \times 10^{-4}\ \mu g/L$

Where:

A =	1.67 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)[3].
R =	9% removal rate as calculated with SimpleTreat 4.0 using an activated sludge sorption coefficient (Kd) of 26 and elimination rate constant (k_{biodeg}) of 0.011 per hour (Reference OECD 106 & OECD 314B)
P =	number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^{6}$

V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default)[1]
D =	factor for waste water dilution by surface water flow = 10 (ECHA default)[1]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green alga (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline OECD 201)[5]

EC_{50} 72 h (growth rate, chronic toxicity) = > 6 200 µg/L

NOEC 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 1 500 µg/L

Daphnids (Daphnia magna) (guideline OECD 202)[6]

EC_{50} 48 h (mobility & mortality, acute toxicity) = 240 µg/L

NOEC 48 h (mobility & mortality, acute toxicity) = 130 µg/L

Daphnids (Daphnia magna) (guideline OECD 211)[7]

LOEC 21 days (reproduction & growth, chronic toxicity) = 20 µg/L

NOEC 21 days (reproduction & growth, chronic toxicity) = 10 µg/L

Daphnids (Ceriodaphnia dubia) (guideline EPA 1002.0)[8]

LOEC 7 days (reproduction, chronic toxicity) = 5.0 µg/L

NOEC 7 days (reproduction, chronic toxicity) = 2.7 µg/L

Rainbow trout (Oncorphynchus mykiss) (guideline OECD 203)[9]

LC_{50} 96 h (mortality, acute toxicity) = 48 000 µg/L

NOEC 96 h (mortality, acute toxicity) = 20 000 µg/L

Based on the lowest NOEC for the species *Ceriodaphnia dubia* and using the assessment factor[2] of 10, the PNEC is calculated to 3/10 = 0.27 µg/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)
PEC/PNEC = 2.08×10^{-4} / 0.27 = 7.7×10^{-4}, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase ”Use of varenicline has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Adsorption (guideline OECD 106)[10]

Solid	K_d (L/Kg)	K_{oc} (L/Kg)
Activated sludge	26	74
HOM soil (clay loam, MCL-PF)	254	7050
HOM soil (sandy clay loam, MSL-PF)	193	9220
LOM soil (loamy sand, Roger Myron)	117	8960
LOM soil (clay, Montana Clay)	117	16700

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Degradation

Biotic degradation

Water-sediment transformation simulation (guideline OECD 308)[11]

Length of study: 100 days
High organic sediment system: Turkey creek
Low organic sediment system: Choptank river
Sediment extraction solvent: Two extractions with acetonitrile (ACN) acidified with 0.1N hydrochloric acid
Supplemental extraction solvents: At day 100, an two additional extractions with unacidified ACN

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 100 at 20°C	Turkey Creek	Choptank River
Total system		
Half-life (days)	31.7	43.8
Total $^{14}CO2$ (% of AR)	0.1	0.5
% Parent (% of AR)	30.8	30.0
Aerobic Water Layer		
Half-life (days)	22.1	21.7
Parent (% of AR)	11.4	6.7
Sediment Layer		
Bound/NER (% of AR)	51.3	51.0
Extractables (% of AR)	20.0	25.5
Parent (% of AR)	19.4	23.3

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

WWTP degradation (guideline OECD 314B)[12]
Length of study: 28 days
Parent compound remaining at the end of the study: 25.71 %

Total mineralisation: 0.68 %
Non-extractable residue: 8.95 %
Elimination rate k-value: 0.011 per hour
Loss of parent DT_{50}: 2.6 days

Abiotic degradation

Photolysis (OECD Guideline for Testing of Chemicals, Proposal for a New

Guideline in August 2000)[13]
The environmental photolytic half-life ($t_{½}$) of varenicline at 40 degrees north latitude was determined to be rapid at 22.6 and 103 minutes during the summer and winter seasons, respectively.

Justification of chosen degradation phrase
As the total system DT_{50} value (water-sediment transformation simulation, OECD 308) was calculated to <120 days, it corresponds to the degradation phrase ”varenicline is slowly degraded in the environment.”

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (guideline OECD 107)[14]

pH	Log D_{ow}
5	-1.23
7	-0.817
9	0.758

Justification of chosen bioaccumulation phrase

Since log D_{ow} < 4 at pH 7, varenicline has low potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R10.
3. IQVIA KG Consumption 2020 report.
4. Champix environmental risk assessment. September 2005.
5. Study report 260A-155: Varenicline: A 72-hour toxicity test with the freshwater alga (*Selenastrum capricornutum*). March 2005.
6. Study report 260A-153: Varenicline: A 48-hour static acute toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). January 2006.
7. Study report 2438.6536: Varenicline (CP-526,555-18) – Full life-cycle toxicity test with water fleas, *Daphnia magna*, under static-renewal conditions. September 2010.
8. Study report 2438.6468: Varenicline (CP-526,555-18) – The life-cycle toxicity test with daphnids, Ceriodaphnia dubia, under static-renewal conditions. January 2006.
9. Study report 260A-154: Varenicline: A 96-hour static acute toxicity test with the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). January 2006.
10. Study report 260E-162: [^{14}C] varenicline: Adsorption/desorption characteristics in representative soils. December 2005.

11. Study report 260E-158: [^{14}C] varenicline: Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems. January 2006.
12. Study report 260E-159: Varenicline: Dieaway in activated sludge. December 2005.
13. Study report 260C-112: Phototransformation potential of varenicline. September 2005.
14. Study report 260C-114: Varenicline: Determination of the n-octanol/water partition coefficient by the shake flask method. December 2005.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Burk: 2 år.
Blister: 3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,5 mg Vit, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 0,5" på andra sidan.
56 tablett(er) burk, 674:87, (F)
Filmdragerad tablett 0,5 mg + 1 mg Vit, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 0,5" på andra sidan. Ljusblå, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 1,0" på andra sidan.

53 tablett(er) komb. förp., 641:21, (F)
25 tablett(er) kombinationsförpackning, *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 1 mg Ljusblå, kapselformad, bikonvex tablett, märkt "Pfizer" på ena sidan och "CHX 1,0" på andra sidan.
28 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*
56 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*
112 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 0,5 mg + 1 mg
Filmdragerad tablett 1 mg