

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti, 4 mm x 8 mm

Valkoinen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 0.5'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. CHAMPIX-valmisteen käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1).

CHAMPIX-hoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi annostuksella CHAMPIX 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIX-valmisteen avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIX-valmisteen käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIX-valmisteen avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIX-valmisteen haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakasta vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), CHAMPIX-suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus CHAMPIX-hoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten CHAMPIX-valmistetta ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIX-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus

Tupakasta vieroitus CHAMPIX-valmisteella tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet

CHAMPIX-valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta, psykoosia, mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakasta vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatristista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyneitä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 **Farmakodynamiikka** – *Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut*).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayritys, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkärien on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrista oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet

Tupakoinnin lopettamiseen joko lääkehoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

CHAMPIX-valmisteen tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrista haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykkinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia CHAMPIX-valmisteella hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. CHAMPIX-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

CHAMPIX-hoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntyneitä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. CHAMPIX-valmistetta määräävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIX-valmistetta käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän-verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysoireet

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ienten), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärinhoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIX-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIX-valmisteen tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä CHAMPIX-annosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini

Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieneni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini

Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini

Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa

Bupropioni

Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito

Kun varenikliiniä annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

CHAMPIX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot varenikliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai CHAMPIX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja CHAMPIX-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

CHAMPIX-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

CHAMPIX voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehoitetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykyynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. CHAMPIX-tutkimusten tutkimusasetelmia tai analyyseja ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän CHAMPIX-valmisteella kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuolivietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tuntematon	Lyhytaikainen tajuttomuus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaittoisuus, kyynelnesteen lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Erittäin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liukahikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalin kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaisuus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsas kuukautiset,
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairautentunne

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Harvinaiset Tutkimukset	Palelu, kysta
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* Esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliiniin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysistä yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi

Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina - sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin ja stimuloi reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, johon varenikliinin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreita ja mesolimbistä dopamiinijärjestelmää.

Mesolimbainen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyyppeihin ($K_i = 0,15$ nM) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\ 400$ nM) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin ($K_i > 1$ μ M, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset

Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti CHAMPIX-valmisteen (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidon seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. CHAMPIX oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut > 10 ppm.

Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		Tutkimus 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA vk 9–52	4W CQR	CA vk 9–52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio)	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs lumelääke	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
OR-luku (Odds ratio)	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropioni	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmissa tutkimuksissa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita CHAMPIX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna CHAMPIX vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttäytymistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIX-valmistetta (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen kaksoissokkovaikheessa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; CHAMPIX-valmisteen paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 602	Lumelääke n = 604	Ero (95 % CI)	OR-luku, Odds ratio (95 % CI)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset CHAMPIX-valmisteen käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.-5. viikolla

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.-5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidon seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9-12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %). Viikoilla 9-24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.-2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus CHAMPIX-uusintahoitoa saaneille potilaille:

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan haattatapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg CHAMPIX-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIX-valmistetta aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 249	Lumelääke n = 245	OR-luku (95 %:n CI) p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p<0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	OR-luku (95 %:n CI), p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

CHAMPIX-valmisteen turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIX-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai 30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (CHAMPIX-ryhmässä

1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasisurintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasisurintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasisurintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai CHAMPIX-valmistetta, 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätetapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätetapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %]).

Meta-analyysi osoitti, että CHAMPIX-altistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76 – 10,55, $p=0,12$) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79 – 4,82, $p=0,15$) 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6,3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhde oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (CHAMPIX 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän-verisuonisairauksiin (CHAMPIX 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat CHAMPIX-hoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrinen sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrinen sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 - *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määritelty kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitehyyssuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä

hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	CHAMPIX N=2016	Bupropioni N=2006	Nikotiini- korvaushoito N=2022	Lumelääke N=2014
<i>Hoidon aikana</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta- tapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Hoidon aikana + 30 päivää</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta- tapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Tutkimuksen lopussa</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaitta- tapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

CHAMPIX-valmisteen, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoastma (COPD)

CHAMPIX-valmisteen (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoastma, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidoton seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien. Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	CA, vkot 9-52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio) (CHAMPIX vs. lumelääke)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla:

Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin

yleisväestössä. Viikkoina 9-12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi tupakoimattomina kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhte OR 3,35; 95 % CI 2,16 - 5,21) ja viikkoina 9 - 52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40 - 3,98).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavilla: Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia.

Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitojakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitojakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamista selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut: Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psyykkinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N=4074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N=3984). 18-75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääkemuoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitolaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitojakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio, aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoisen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna ei-psykiatrisessa kohortissa.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitoa, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja

lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini N=990 n (%)	Bupropioni N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Lumelääke N=999 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna psykiatrisessa kohortissa. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1026	1017	1016	1015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys ^a	0	0	0	0
Agitaatio ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha ^b	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aAste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini N=1026 n (%)	Bupropioni N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Lumelääke N=1015 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1017	1012	1006	1006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut. Molemmista kohorteissa varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimitauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9-12 ja 9-24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20 - 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 - 4,11), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80 - 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 - 2,39), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83 - 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 - 2,55), P<0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46 - 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 - 2,14), P<0,0001
Varenikliini vs. NRT	1,74 (1,43 - 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 - 1,99), P<0,0001

	Ei-psykiatrisen kohortti	Psykiatrisen kohortti
CA 9-24 n/N (%)		
Varenikliini	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33 - 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 - 3,29), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54 - 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 - 2,36), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51 - 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 - 2,20), P=0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20 - 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11 - 1,79), P=0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23 - 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 - 1,93), P=0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset

Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (2,7 % vs 0,6 % lumelääke), päänsärky (0,6 % vs 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaaffektiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaaffektiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analyyssissa, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertailleen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	Lumelääke (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde # (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.

** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttiarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.

Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi 18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriötä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89-1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin ($\geq 1\%$) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriötä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	Lumelääke (N = 3 449)
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjästä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrisen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatrisen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskiteheyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56-2,34, ja toisen tutkimuksen riskiteheyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen.

Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen

haittatapahtumien riskissä (riskitiheyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55-1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitiheyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52-1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkehoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412), ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden keston nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatrisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

CA 9-12 (%)	Kaikki n/N (%)	12-17-vuotiaat n/N (%)
Suuri varenikliiniannos	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Pieni varenikliiniannos	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Lumelääke	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Hoitovertailut	OR-luku (Odds ratio) CA 9-12 (95 % CI) [p-arvo]	
Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke	1,18 (0,59 - 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50 - 2,56) [0,7753]
Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke	1,73 (0,88 - 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06 - 4,89) [0,0347]*

* Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenettelyt lopettivat testauksen sen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.

CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiiniin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($\leq 20\%$) ja riippumatonta potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio

Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä ($IC_{50} > 6\ 400$ ng/ml). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varenikliini ei metaboloitu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailta, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min

ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysillä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12-17 -vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5 - 2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$ -arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. CHAMPIX-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernoiman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Eikliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Tablettipurkit: 2 vuotta.

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainoliuskat: Säilytä alle 30 °C.

HDPE-tablettipurkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon ylläpitopakkaukset

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleeninen suljin ja alumiinifoliosta/polyetyleenista tehty sisäsinetti: 56 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/360/001

EU/1/06/360/006

EU/1/06/360/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.5.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti, 5 mm x 10 mm.

Vaaleansininen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 1.0'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. CHAMPIX-valmisteen käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1).

CHAMPIX-hoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi annostuksella CHAMPIX 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIX-valmisteen avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIX-valmisteen käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIX-valmisteen avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIX-valmisteen haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakasta vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), CHAMPIX-suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus CHAMPIX-hoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten CHAMPIX-valmistetta ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIX-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus

Tupakasta vieroitus CHAMPIX-valmisteella tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet

CHAMPIX-valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta,

psykoosia, mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakasta vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatristista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyttä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 **Farmakodynamiikka – Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut**).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkärin on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrista oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet

Tupakoinnin lopettamiseen joko lääkehoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

CHAMPIX-valmisteen tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrista haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia CHAMPIX-valmisteella hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin kouristuksia ollut. CHAMPIX-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

CHAMPIX-hoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntyttä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. CHAMPIX-valmistetta määrävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIX-valmistetta käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän-verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysoireet

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ienten), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärinhoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Tietoa apuaineesta

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIX-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIX-valmisteen tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä CHAMPIX-annosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini

Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieneni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini

Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini

Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa

Bupropioni

Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito

Kun varenikliiniä annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

CHAMPIX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot varenikliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai CHAMPIX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja CHAMPIX-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

CHAMPIX-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

CHAMPIX voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehoitetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä

monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykyynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. CHAMPIX-tutkimusten tutkimusasetelmia tai analyyseja ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin, ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän CHAMPIX-valmisteella kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihitaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuolivietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tuntematon	Lyhytaikainen tajuttomuus

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaittoisuus, kyynelneesten lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Erittäin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liihakikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalinen kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsas kuukautiset,
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairaudentunne
Harvinaiset	Palelu, kysta
Tutkimukset	
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* Esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliiniin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysistä yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi

Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina - sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin ja stimuloi reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, johon varenikliinin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreita ja mesolimbista dopamiinijärjestelmää. Mesolimbainen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyypin ($K_i = 0,15$ nM) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\ 400$ nM) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin ($K_i > 1$ μ M, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350$ nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset

Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti CHAMPIX-valmisteen (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidon seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. CHAMPIX oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut > 10 ppm. Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		Tutkimus 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA vk 9–52	4W CQR	CA vk 9–52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio)	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs lumelääke	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
OR-luku (Odds ratio)	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropioni	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmissa tutkimuksissa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita CHAMPIX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna CHAMPIX vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttäytymistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIX-valmistetta (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen kaksoissokkuvaiheessa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; CHAMPIX-valmisteen paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 602	Lumelääke n = 604	Ero (95 % CI)	OR-luku, (95 % CI)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset CHAMPIX-valmisteen käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.-5. viikolla

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.-5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidon seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9-12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %). Viikoilla 9-24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.-2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus CHAMPIX-uusintahoitoa saaneille potilaille:

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan haittatapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg CHAMPIX-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIX-valmistetta aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun

suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 249	Lumelääke n = 245	OR-luku (95 %:n CI) p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p<0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	OR-luku (95 %:n CI), p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

CHAMPIX-valmisteen turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIX-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai 30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (CHAMPIX-ryhmässä 1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasisutrintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasisutrintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasisutrintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai CHAMPIX-valmistetta, 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätetapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätetapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %]).

Meta-analyysi osoitti, että CHAMPIX-altistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76 – 10,55, $p=0,12$) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79 – 4,82, $p=0,15$) 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6,3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhde oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (CHAMPIX 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän-verisuonisairauksiin (CHAMPIX 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat CHAMPIX-hoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrasta sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrasta sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 - *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määritelty kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittataapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitiheysuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	CHAMPIX N=2016	Bupropioni N=2006	Nikotiini- korvaushoito N=2022	Lumelääke N=2014
<i>Hoidon aikana</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittataapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheysuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Hoidon aikana + 30 päivää</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittataapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheysuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Tutkimuksen lopussa</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittataapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheysuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

CHAMPIX-valmisteen, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittataapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD)

CHAMPIX-valmisteen (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidon seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien.

Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	CA, vkot 9-52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio) (CHAMPIX vs. lumelääke)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla:

Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin yleisväestössä. Viikkoina 9-12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi tupakoimattomina kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhde OR 3,35; 95 % CI 2,16 - 5,21) ja viikkoina 9 - 52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40 - 3,98).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia.

Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitjakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitjakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamista selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut:

Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psyykinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N=4074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N=3984). 18-75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääkemuoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitolaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitjakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio,

aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoinen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen häirtätapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna ei-psykiatrisessa kohortissa.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen häirtätapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen häirtätapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen häirtätapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitoaastari, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen häirtätapahtumien merkitsevästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini N=990 n (%)	Bupropioni N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Lumelääke N=999 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
	N=990 n (%)	N=989 n (%)	N=1006 n (%)	N=999 n (%)
Hoidon aikana				
käyttäytyminen				
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoisen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoisen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna psykiatrisessa kohortissa. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1026	1017	1016	1015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys ^a	0	0	0	0
Agitaatio ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha ^b	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aAste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini N=1026 n (%)	Bupropioni N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Lumelääke N=1015 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1017	1012	1006	1006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut. Molemmista kohorteista varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimitauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9-12 ja 9-24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20 - 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 - 4,11), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80 - 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 - 2,39), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83 - 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 - 2,55), P<0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46 - 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 - 2,14), P<0,0001
Varenikliini vs. NRT	1,74 (1,43 - 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 - 1,99), P<0,0001

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-24 n/N (%)		
Varenikliini	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33 - 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 - 3,29), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54 - 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 - 2,36), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51 - 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 - 2,20), P=0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20 - 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11 - 1,79), P=0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23 - 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 - 1,93), P=0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset

Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat: pahoinvointi (2,7 % vs. 0,6 % lumelääke), päänsärky (0,6 % vs. 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs. 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs. 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit:

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaffektiiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analyysissa, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertailleen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	Lumelääke (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde # (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.

** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttiarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.

Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi 18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriöitä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89-1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin (≥ 1 %) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriöitä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	Lumelääke (N = 3 449)
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjästä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrinen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatrisen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskitehyyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56-2,34, ja toisen tutkimuksen riskitehyyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen.

Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen haittatapahtumien riskissä (riskitehyyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55-1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitehyyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52-1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkeshoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412), ja

tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden keston nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatrisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

CA 9-12 (%)	Kaikki n/N (%)	12-17-vuotiaat n/N (%)
Suuri varenikliiniannos	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Pieni varenikliiniannos	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Lumelääke	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Hoitovertailut	OR-luku (Odds ratio) CA 9-12 (95 % CI) [p-arvo]	
Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke	1,18 (0,59 - 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50 - 2,56) [0,7753]
Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke	1,73 (0,88 - 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06 - 4,89) [0,0347]*

* Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenettelyt lopettivat testauksen sen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.

CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiinin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($\leq 20\%$) ja riippumatonta potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio

Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä ($IC_{50} > 6\ 400$ ng/ml). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varenikliini ei metaboloidu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailla, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysillä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12-17 -vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5 - 2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$ -arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. CHAMPIX-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernooman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Eikliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Tablettipurkit: 2 vuotta.
Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainoliuskat: Säilytä alle 30 °C.

HDPE-tablettipurkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon ylläpitopakkaukset

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 28 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 112 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliuska, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 140 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleeninen suljin ja alumiinifoliosta/polyetyleenista tehty sisäsinetti: 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.5.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CHAMPIX 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

CHAMPIX 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 0,5 mg varenikliinia.

Yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää varenikliinitartraattia, joka vastaa 1 mg varenikliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti, 4 mm x 8 mm: Valkoinen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 0.5'.

1 mg kalvopäällysteinen tabletti, 5 mm x 10 mm: Vaaleansininen, kapselimainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'CHX 1.0'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on 1 mg varenikliinia kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti:

Päivät 1–3	0,5 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 4–7	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
Päivä 8 – hoidon loppuun asti	1 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. CHAMPIX-valmisteen käyttö aloitetaan yleensä 1–2 viikkoa ennen tätä päivämäärää (ks. kohta 5.1).

CHAMPIX-hoito kestää 12 viikkoa.

Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella 12 viikon jatkohoitoa tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi annostuksella CHAMPIX 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIX-valmisteen avulla. Potilaan tulisi vähentää tupakointia 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lopettaa tupakointi tämän hoitajakson lopussa. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIX-valmisteen käyttöä vielä toiset 12 viikkoa, jolloin koko hoidon kestoksi tulee 24 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIX-valmisteen avulla (ks. kohta 5.1).

Jos CHAMPIX-valmisteen haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, voidaan annostukseksi tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Tupakoinnin uudelleen aloittamisen riski on suurimmillaan heti tupakasta vieroitushoidon loputtua. Potilailla, joilla on erityisen suuri riski aloittaa tupakointi uudelleen, voidaan harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Koska iäkkään potilaan munuaistoiminta on todennäköisemmin heikentynyt, lääkärin tulee selvittää iäkkään potilaan munuaisten tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma arviolta > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma arviolta ≥ 30 ml/min ja ≤ 50 ml/min).

Jos potilaalla, jonka munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt, ilmenee hankalia haittavaikutuksia, annoksen voi pienentää 1 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma arviolta < 30 ml/min), CHAMPIX-suositusannostus on 1 mg kerran vuorokaudessa: kolmen ensimmäisen hoitopäivän ajan annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostus suurennetaan 1 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kliininen kokemus CHAMPIX-hoidosta potilaalle, jolla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, on riittämätöntä, joten CHAMPIX-valmistetta ei suositella tällaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

CHAMPIX-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

CHAMPIX otetaan suun kautta ja tabletit niellään kokonaisina veden kera. CHAMPIX-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus

Tupakasta vieroitus CHAMPIX-valmisteella tai ilman sitä saa aikaan fysiologisia muutoksia, jotka voivat muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden (kuten teofylliinin, varfariinin ja insuliinin) farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa, jolloin niiden annostusta on mahdollisesti muutettava. Tupakointi indusoi CYP1A2:ta, joten tupakoinnin lopettaminen voi suurentaa CYP1A2-substraattien tasoja plasmassa.

Neuropsykiatriset oireet

CHAMPIX-valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen avulla, on ilmoitettu muutoksia käytöksessä tai ajatustavassa, ahdistusta, psykoosia, mielialan vaihtelua, aggressiivisuutta, masennusta, itsetuhoisia ajatuksia, itsetuhoista käyttäytymistä ja itsemurhayrityksiä.

Laaja satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloitu tutkimus tehtiin vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin vertaamiseksi potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa ja potilailla, joilla sitä ei ollut, ja jotka saivat tupakasta vieroitushoitona varenikliinia, bupropionia, nikotiinikorvaushoitoa (laastari) tai lumelääkettä. Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli yhdistelmä neuropsykiatrista haittatapahtumista, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Varenikliinin käyttöön ei liittynyt lisääntyntä vakavien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä (ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa eikä potilailla, joilla sitä ei ollut (ks. kohta 5.1 **Farmakodynamiikka** – *Neuropsykiatrisen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut*).

Masentunut mieliala, johon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsemurhayritys, saattaa olla nikotiinin aiheuttama vieroitusoire.

Lääkärrien on oltava tietoisia mahdollisista kiireellistä hoitoa vaativista neuropsykiatrista oireista, joita hoidon avulla tai ilman hoitoa tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla voi ilmetä. Jos vakavia neuropsykiatrista oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava varenikliinihoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen hoidon uudelleenarvioimiseksi.

Aiemmat psyykkiset sairaudet

Tupakoinnin lopettamiseen joko lääkehoidon avulla tai ilman sitä on liittynyt taustalla olevan psyykkisen sairauden (esim. masennuksen) pahenemista.

CHAMPIX-valmisteen tupakoinnin lopettamistutkimuksissa on saatu tietoa sen käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia (ks. kohta 5.1).

Tupakoinnin lopettamista koskevassa kliinisessä tutkimuksessa neuropsykiatrista haittatapahtumia raportoitiin käytetystä hoidosta riippumatta yleisemmin potilailla, joilla oli ollut aiemmin psyykkisiä sairauksia, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut psykiatrista sairaushistoriaa (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykkinen sairaus, ja potilasta on ohjeistettava sen mukaisesti.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kouristuskohtauksia CHAMPIX-valmisteella hoidetuilta potilailta, joilla on ollut aikaisemmin kouristuksia sekä potilailta, joilla ei ole aikaisemmin niitä ollut. CHAMPIX-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla mahdollisesti on jostain muusta sairaudesta johtuen alentunut kynnys kouristuskohtauksille.

Hoidon lopettaminen

CHAMPIX-hoidon lopettamiseen on yhdistetty lisääntyntä ärtyneisyyttä, tupakointihalua, masennusta ja/tai unettomuutta jopa 3 %:lla potilaista. CHAMPIX-valmistetta määräävän lääkärin tulisi kertoa tästä potilaalle sekä harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ennen lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

CHAMPIX-valmistetta käyttäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusista tai pahenevista sydän-verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktin tai aivohalvauksen oireita (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysoireet

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeemaa. Kliinisiä oireita olivat kasvojen, suun (kielen, huulten ja ientien), kaulan (kurkun ja nielun) ja raajojen turvotus. Henkeä uhkaavaa angioedeemaa, joka vaatii välitöntä lääkärinhoitoa hengityksen vaikeutumisen vuoksi, on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle ilmaantuu näitä oireita, varenikliinihoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen varenikliinihoitoa saavilta potilailta on ilmoitettu myös harvinaisia, mutta vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea. Nämä ihoreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, joten ensimmäisten ihottuman tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa potilaan on lopetettava hoito ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varenikliinin ominaisuuksien ja tähän mennessä saadun kliinisen kokemuksen perusteella CHAMPIX-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. CHAMPIX-valmisteen tai sen kanssa samanaikaisesti annettavien, jäljempänä lueteltujen lääkevalmisteiden annoksen muuttamista ei suositella.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Koska varenikliinin metabolia on alle 10 % sen puhdistumasta, sytokromi P450 -järjestelmään tunnetusti vaikuttavat lääkeaineet eivät todennäköisesti muuta varenikliinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) eikä CHAMPIX-annosta siten tarvitse muuttaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei hoitopitoisuuksina estä ihmisen munuaisten kuljettajaproteiineja. Siksi varenikliini ei todennäköisesti vaikuta munuaisten kautta erittyviin vaikuttaviin aineisiin (kuten metformiiniin, ks. seuraava kohta).

Metformiini

Varenikliini ei vaikuta metformiinin farmakokinetiikkaan, eikä metformiini vaikuta varenikliinin farmakokinetiikkaan.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen anto varenikliinin kanssa lisäsi varenikliinin systeemistä altistusta 29 %, koska varenikliinin munuaispuhdistuma pieneni. Varenikliiniannoksen muuttamista samanaikaisen simetidiinin annon vuoksi ei suositella, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti tai jos hänen munuaistoimintansa on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti, simetidiinin ja varenikliinin samanaikaista antoa on vältettävä.

Digoksiini

Varenikliini ei muuta digoksiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Varfariini

Varenikliini ei muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Varenikliini ei vaikuta protrombiiniaikaan (INR). Tupakoinnin lopettaminen sinänsä voi muuttaa varfariinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Kliiniset tutkimustiedot mahdollisesta yhteisvaikutuksesta alkoholin ja varenikliinin välillä ovat vähäisiä. Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia alkoholin lisääntyneistä myrkytysvaikutuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet varenikliiniä. Syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja varenikliinin käytön välillä ei ole osoitettu.

Käyttö muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa

Bupropioni

Varenikliini ei muuta bupropionin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Nikotiinikorvaushoito

Kun varenikliinia annettiin tupakoitsijoille samanaikaisesti nikotiinilaastarihoidon kanssa 12 päivän ajan, viimeisenä tutkimuspäivänä todettu keskimääräisen systolisen verenpaineen alenema oli tilastollisesti merkitsevä (keskimäärin 2,6 mmHg). Tässä tutkimuksessa pahoinvointia, päänsärkyä, oksentelua, heitehuimausta, ruoansulatushäiriöitä ja väsymystä ilmeni enemmän varenikliinin ja nikotiinikorvaushoidon yhteiskäytössä kuin pelkässä nikotiinikorvaushoidossa.

CHAMPIX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä muiden tupakasta vieroitushoitojen kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot varenikliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi varenikliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 5.1).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö varenikliini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet viittaavat siihen, että varenikliini erittyy rintamaitoon. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai CHAMPIX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja CHAMPIX-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Varenikliinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen tavanomaisiin rotille tehtyihin uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskeviin tutkimuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

CHAMPIX-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

CHAMPIX voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja lyhytaikaista tajuttomuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita kehoitetaan olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai tekemättä muita mahdollisesti vaarallisia toimia, kunnes tiedetään, vaikuttaako tämä lääkevalmiste heidän kykyynsä tehdä näitä toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tupakoinnin lopettamiseen sekä hoidon avulla että ilman hoitoa liittyy erilaisia oireita. Tupakoinnin lopettamista yrittävillä potilailla on ilmoitettu esimerkiksi dysforiaa tai masentuneisuutta; unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukkuisuutta; ahdistuneisuutta; keskittymisvaikeuksia; levottomuutta; sydämensykkeen hidastumista; ruokahalun lisääntymistä tai painonnousua. CHAMPIX-tutkimusten tutkimusasetelmia tai analyyseja ei ole suunniteltu siten, että voitaisiin erottaa, mitkä haittavaikutukset liittyvät tutkimuslääkehoitoon ja mitkä mahdollisesti nikotiinista vieroittautumiseen. Haittavaikutukset perustuvat markkinoille tuloa edeltävien faasien 2–3 tutkimusten tietojen arviointiin, ja ne on päivitetty 18 lumelääkekontrolloidun ennen markkinoille tuloa ja sen jälkeen tehdyn tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 5 000 potilasta, joita hoidettiin varenikliinilla.

Tavallisimmin ilmoitettu haittavaikutus potilailla, joita hoidettiin alun titrausjakson jälkeen suositusannoksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa, oli pahoinvointi (28,6 %). Pahoinvointi ilmeni useimmiten heti hoidon alussa. Pahoinvointi oli kuitenkin lievää tai kohtalaista ja johti vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kaikki ne haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän CHAMPIX-valmisteella kuin lumelääkkeellä. Haitat on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset	Nasofaryngiitti
Yleiset	Keuhkoputkitulehdus, sinuiitti
Melko harvinaiset	Sieni-infektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Painonnousu, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Harvinaiset	Diabetes mellitus, polydipsia

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Poikkeavat unet, unettomuus
Melko harvinaiset	Itsemurha-ajatukset, aggressiivisuus, paniikkireaktio, poikkeava ajattelu, levottomuus, mielialan vaihtelut, masennus*, ahdistus*, aistiharhat*, sukupuolivietin voimistuminen tai heikkeneminen
Harvinaiset	Psykoosi, unissakävely, poikkeava käytös, huonovointisuus, ajattelun hidastuminen
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö
Melko harvinaiset	Kouristukset, vapina, letargia, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, lisääntynyt lihasjänteys, dysartria, poikkeava koordinaatio, makuaistin vajavuus, univalverytmin häiriö
Tuntematon	Lyhytaikainen tajuttomuus
Silmät	
Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmäkipu
Harvinaiset	Näkökentän puutos, kovakalvon värjäytyminen, mustuaisten laajeneminen, valonarkuus, likitaitoisuus, kyynelnesteen lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Korvien soiminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydämensykkeen kiihtyminen
Harvinaiset	Eteisvärinä, EKG:ssä ST-segmentin lasku, EKG:ssä T-aallon amplitudin heikkeneminen
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Verenpaineen kohoaminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus, yskä
Melko harvinaiset	Ylähengitysteiden tulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, dysfonia, allerginen nuha, kurkun ärsytys, poskionteloiden tukkoisuus, ylähengitystieperäinen yskäoire, nenävuoto
Harvinaiset	Kipu kurkunpäässä, kuorsaaminen
Ruoansulatuselimistö	
Erittäin yleiset	Pahoinvointi
Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Veriuloste, gastriitti, suolentoiminnan muutos, röyhtäily, aftainen suutulehdus, ienkipu
Harvinaiset	Verioksennus, epänormaali uloste, katteinen kieli
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Melko harvinaiset	Ihon punoitus, akne, liukahikoilu, yöhikoilu
Harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinaiset	Lihasspasmit, rintakehän muskuloskeletaalin kipu
Harvinaiset	Niveljäykkyys, Tietzen oireyhtymä

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Tiheävirtsaisuus, nokturia
Harvinaiset	Glukosuria, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Runsaat kuukautiset,
Harvinaiset	Emätinvuoto, seksuaaliset toimintahäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Rintakipu, väsymys
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, influenssan kaltainen sairaus, kuume, voimattomuus, sairaudentunne
Harvinaiset	Palelu, kysta
Tutkimukset	
Yleiset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset
Harvinaiset	Poikkeavat siemennesteanalyysin tulokset, kasvanut C-reaktiivisen proteiinin määrä, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus
* esiintymistiheys arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ennen myyntilupaa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tarpeen mukaan tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

Varenikliinin on osoitettu olevan dialysoitavissa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kokemusta dialyysistä yliannostuksen jälkeen ei kuitenkaan ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BA03

Vaikutusmekanismi

Varenikliini sitoutuu voimakkaasti ja selektiivisesti hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, jossa se toimii osittaisena agonistina - sillä on siis sekä agonistista (vähäisempi teho kuin nikotiinilla) että nikotiinin läsnäollessa antagonistista vaikutusta.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ja neurokemialliset tutkimukset *in vivo* ovat osoittaneet, että varenikliini sitoutuu hermosolun asetyylikoliinin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin ja stimuloi

reseptorivälitteistä aktiivisuutta, mutta huomattavasti vähemmän kuin nikotiini. Nikotiini kilpailee ihmisellä samasta sitoutumispaikasta asetyylikoliiniin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoriin, johon varenikliiniin affiniteetti on suurempi. Tämän ansiosta varenikliini pystyy tehokkaasti estämään nikotiinia aktivoimasta täysin asetyylikoliiniin $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreita ja mesolimbistä dopamiinijärjestelmää.

Mesolimbinen dopamiinijärjestelmä on neuronaalinen mekanismi, joka tuottaa tupakointiriippuvuutta vahvistavan ja palkitsevan tunteen. Varenikliini on hyvin selektiivinen ja sitoutuu voimakkaammin $\alpha 4\beta 2$ -reseptorialatyyppeihin ($K_i = 0,15 \text{ nM}$) kuin muihin tavallisiin nikotiinireseptoreihin ($\alpha 3\beta 4 K_i = 84 \text{ nM}$, $\alpha 7 K_i = 620 \text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta K_i = 3\ 400 \text{ nM}$) tai muihin kuin nikotiinireseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin ($K_i > 1 \text{ }\mu\text{M}$, lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoreita: $K_i = 350 \text{ nM}$).

Farmakodynaamiset vaikutukset

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa perustuu varenikliinin osittaiseen agonistiseen vaikutukseen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptorissa. Varenikliinin sitoutuminen $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin tuottaa vaikutuksen, joka on riittävä lievittämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita (agonistinen vaikutus). Samalla varenikliini johtaa tupakointiriippuvuutta vahvistavien ja palkitsevien vaikutusten vähenemiseen nikotiinin sitoutumisen estyessä $\alpha 4\beta 2$ -nikotiinireseptoreihin (antagonistinen vaikutus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin, kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea.

CHAMPIX-valmisteen teho tupakasta vieroituksessa on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui jo pitkään tupakoineita (≥ 10 savuketta/vrk). Kaksituhattakuusisataayhdeksäntoista (2 619) potilasta sai 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta (annos titrattu ensimmäisen viikon aikana), 669 sai 150 mg x 2/vrk bupropionia (myös titrattu) ja 684 sai lumelääkettä.

Kliiniset vertailututkimukset

Kahdessa täysin samanlaisessa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on verrattu prospektiivisesti CHAMPIX-valmisteen (1 mg x 2/vrk), depotmuotoisen bupropionin (150 mg x 2/vrk) ja lumelääkkeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Molemmat tutkimukset kestivät 52 viikkoa: hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoidon seurantavaihe 40 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (4 Weeks-Continuous Quit Rate) viikosta 9 viikon 12 loppuun asti. CHAMPIX oli bupropioniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi.

Molemmissa tutkimuksissa tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat 40 hoidottoman seurantaviikon jälkeen olivat koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate, CA) viikolla 52 arvioituna. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiksi katsottiin kaikista hoidetuista tutkimushenkilöistä ne, jotka eivät olleet tupakoineet lainkaan (eivät edes yhtä savukehenkosta) viikosta 9 viikon 52 loppuun asti ja joilla uloshengitysilman hiilimonoksidipitoisuus ei ollut $> 10 \text{ ppm}$. Seuraavassa taulukossa on esitetty molemmissa tutkimuksissa neljän viikon ajan (viikosta 9 viikon 12 loppuun asti) tupakoimattomina pysyneiden osuudet ja koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuudet (viikosta 9 viikon 52 loppuun asti):

	Tutkimus 1 (n = 1 022)		Tutkimus 2 (n = 1 023)	
	4W CQR	CA vk 9–52	4W CQR	CA vk 9–52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropioni	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Lumelääke	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR-luku (Odds ratio)	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs lumelääke	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

OR-luku (Odds ratio) CHAMPIX vs bupropioni	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062
---	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Potilaiden ilmoittama tupakanhimo, vieroitusoireet ja tupakointiriippuvuutta vahvistavat vaikutukset
Molemmassa tutkimuksessa hoito vaikuttavalla aineella vähensi merkittävästi potilaiden tupakanhimoa ja vieroitusoireita CHAMPIX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeeseen verrattuna CHAMPIX vähensi lisäksi merkittävästi tupakointiriippuvuutta vahvistavia vaikutuksia, jotka voivat ylläpitää tupakointikäyttäytymistä potilailla, jotka tupakoivat hoidon aikana. Varenikliinin vaikutusta tupakanhimoon, vieroitusoireisiin ja tupakointiriippuvuutta vahvistaviin vaikutuksiin ei mitattu pitkäaikaisen hoidottoman seurannan aikana.

Tutkimus tupakoimattomana pysymisestä

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin, onko 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta hyötyä tupakoimattomana pysymiselle. Tässä tutkimuksessa 1 927 potilaalle annettiin ensin avoimessa vaiheessa 1 mg x 2/vrk CHAMPIX-valmistetta 12 viikon ajan. Tämän jälkeen ne potilaat, jotka lopettivat tupakoinnin viikkoon 12 mennessä, satunnaistettiin saamaan joko CHAMPIX-valmistetta (1 mg x 2/vrk) tai lumelääkettä vielä 12 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella vahvistettu koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 24 loppuun asti tutkimuksen kaksoissokkovaivassa. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus viikosta 13 viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus osoitti, että 12 viikon CHAMPIX-jatkohoidosta (1 mg x 2/vrk) on hyötyä tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna; CHAMPIX-valmisteen paremmuus koko ajan tupakoimattomana pysymisessä lumelääkkeeseen verrattuna säilyi viikon 52 loppuun asti. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 602	Lumelääke n = 604	Ero (95 % CI)	OR-luku, Odds ratio (95 % CI)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 13–52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

Kliiniset kokemukset CHAMPIX-valmisteen käytöstä mustaihoisilla potilailla ovat toistaiseksi vähäisiä kliinisen tehon selvittämiseksi.

Joustava lopettamisajankohta 1.-5. viikolla

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tupakoitsijoilla, joilla oli mahdollisuus lopettaa tupakointi 1.-5. hoitoviikolla. Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 12 viikon hoidon seurantajakso. Neljän viikon (viikot 9-12) täydellisen tupakoimattomuuden saavutti varenikliiniryhmässä 53,9 % ja lumelääkeryhmässä 19,4 % (ero = 34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %). Viikoilla 9-24 koko ajan tupakoimattomana pysyneiden osuus oli varenikliiniryhmässä 35,2 % ja lumelääkeryhmässä 12,7 % (ero = 22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai eivät pysty päättämään tupakoinnin lopettamispäivää 1.-2. hoitoviikolle, voidaan ehdottaa hoidon aloittamista ja sen jälkeen tupakoinnin lopettamispäivän päättämistä siten, että se ajoittuu 5 ensimmäisen hoitoviikon ajanjaksolle.

Tutkimus CHAMPIX-uusintahoitoa saaneille potilaille:

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 494 potilasta, jotka olivat aiemmin yrittäneet lopettaa tupakoinnin CHAMPIX-valmisteen avulla ja olivat joko epäonnistuneet yrityksessä tai aloittaneet tupakoinnin uudestaan hoidon jälkeen. Potilaat, jotka olivat kokeneet edellisen hoidon aikana huolestuttavan haittatapahtuman, jätettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 samaan 1 mg CHAMPIX-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (N = 249) tai lumelääkettä (N = 245) 12 hoitoviikon ajan. Hoidon jälkeen tutkittavia seurattiin enintään 40 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat ottaneet CHAMPIX-valmistetta aiemmin yrittäessään lopettaa tupakoinnin (hoidon kokonaiskesto oli ollut vähintään kaksi viikkoa), vähintään kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja he olivat tupakoineet ainakin neljän viikon ajan.

CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa hiilimonoksidimittauksella vahvistettu tupakoimattomina pysyneiden osuus oli viikosta 9 viikon 12 loppuun ja viikosta 9 viikon 52 loppuun suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 249	Lumelääke n = 245	OR-luku (95 %:n CI) p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34–11,55), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet, vk 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97–20,41), p<0,0001

Tupakoinnin lopettaminen asteittain

CHAMPIX-valmistetta arvioitiin 52 viikon mittaisessa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 510 tutkittavalla, jotka eivät pystyneet tai halunneet lopettaa tupakointia neljän viikon kuluessa, mutta jotka halusivat vähentää tupakointia asteittain 12 viikon aikana ennen tupakoinnin lopettamista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 760) tai lumelääkettä (n = 750) 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heitä seurattiin hoidon päättymisen jälkeen viikolle 52 asti. Tutkittavia ohjeistettiin vähentämään poltettujen savukkeiden määrää ainakin 50 %:lla neljän ensimmäisen hoitoviikon loppuun mennessä. Sitten poltettujen savukkeiden määrää tuli vähentää edelleen 50 %:lla neljännen ja kahdeksannen hoitoviikon välillä, ja tavoitteena oli saavuttaa täydellinen tupakoimattomuus 12 viikon kuluessa. Ensimmäisen 12 viikon vähennysvaiheen jälkeen tutkittavat jatkoivat hoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus oli CHAMPIX-valmisteella hoidettujen potilaiden keskuudessa merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla – tärkeimmät tutkimustulokset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Koko ajan tupakoimattomina pysyvien potilaiden osuus CHAMPIX-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	OR-luku (95 %:n CI), p-arvo
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
Koko ajan tupakoimattomina pysyneet vk 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

CHAMPIX-valmisteen turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen ennen markkinoille tuloa tehtyjen tutkimusten kanssa.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus

CHAMPIX-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla on vakaa yli 2 kuukautta aiemmin todettu sydän-verisuonisairaus (muu kuin pelkkä korkea verenpaine). Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CHAMPIX-valmistetta 1 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 353) tai lumelääkettä (n = 350) 12 viikon ajan ja sen jälkeen heitä seurattiin 40 viikon ajan hoidon päättymisestä. Neljän viikon täydellinen tupakoimattomuus (Continuous Quit Rate) oli varenikliinilla 47,3 % ja lumelääkkeellä 14,3 %. Koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuus (Continuous Abstinence Rate) viikoilla 9–52 oli 19,8 % (varenikliini) vs 7,4 % (lumelääke).

Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa komiteassa. Seuraavien arvioitujen tapahtumien esiintyvyys oli ≥ 1 % jommassakummassa hoitoryhmässä hoidon aikana (tai 30 päivän kuluessa hoidon päättymisestä): ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti (CHAMPIX-ryhmässä 1,1 % vs. 0,3 % lumelääkeryhmässä) ja rasisurintakivusta johtuva sairaalahoito (0,6 % vs. 1,1 %). Viikkoon 52 asti jatkuneen hoidottoman seurantajakson aikana todettuja arvioituja tapahtumia olivat muun muassa sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve (2,0 % vs. 0,6 %), rasisurintakivusta johtuva sairaalahoito (1,7 % vs. 1,1 %), ja uusi ääreisverisuonisairausdiagnoosi tai sairaalaanotto ääreisverisuonisairauteen liittyvää toimenpidettä varten (1,4 % vs. 0,6 %). Joillekin sepelvaltimoiden revaskularisaatiota tarvinneille potilaille toimenpide tehtiin osana ei kuolemaan johtaneen sydäninfarktin hoitoa tai rasisurintakivusta johtuvaa sairaalahoitoa. Verenkiertoelimiin liittyviä kuolemia tapahtui 0,3 % CHAMPIX-hoitohaarassa ja 0,6 % lumelääkehoitohaarassa kaikkiaan 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarisen turvallisuuden systemaattista arviointia varten on tehty meta-analyysi 15 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoito kesti ≥ 12 viikkoa ja joihin osallistui 7 002 potilasta (4 190 sai CHAMPIX-valmistetta 2 812 lumelääkettä). Meta-analyysiin sisältyi edellä kuvattu tutkimus, jossa potilailla oli hoitotasapainossa oleva sydän-verisuonisairaus.

Keskeinen kardiovaskulaarinen turvallisuusanalyysi sisälsi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) yhdistetyn päätetapahtuman ilmenemisen ja ajankohdan. Vakaviksi sydän- ja verisuonihaittatapahtumiksi katsottiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti ja ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Nämä päätetapahtumaan sisältyneet tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa. Kaiken kaikkiaan meta-analyysissä mukana olleissa tutkimuksissa esiintyi lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 7 [0,17 %]; lumelääke 2 [0,07 %]). Lisäksi 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmaantui lukumääräisesti vähän vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (CHAMPIX 13 [0,31 %]; lumelääke 6 [0,21 %]).

Meta-analyysi osoitti, että CHAMPIX-altistus johti potilaiden vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhteeseen 2,83 (95 %:n luottamusväli 0,76 – 10,55, p=0,12) hoidon aikana ja riskisuhteeseen 1,95 (95 %:n luottamusväli 0,79 – 4,82, p=0,15) 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vastaavat 6,5 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä ja 6,3 vakavan sydän- ja verisuonihaittatapahtuman arvioitua lisäystä 1 000 potilasaltistusvuotta kohti. Vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskisuhte oli korkeampi potilailla, joilla oli tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuin potilailla, joilla ei ollut tupakoinnin lisäksi muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Meta-analyysissä kokonaiskuolleisuus (CHAMPIX 6 [0,14 %]; lumelääke 7 [0,25 %]) ja kuolleisuus sydän-verisuonisairauksiin (CHAMPIX 2 [0,05 %]; lumelääke 2 [0,07 %]) olivat CHAMPIX-hoitohaaroissa samaa luokkaa kuin lumelääkehoitohaaroissa.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittänyt tutkimus, jossa tutkimushenkilöillä oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei ollut

CHAMPIX-valmisteen kardiovaskulaarista turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä joko oli psykiatrista sairaushistoriaa tai ei sitä ollut (kantatutkimus; ks. kohta 5.1 - *Neuropsykiatrinen turvallisuus*), ja sen hoidottomassa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen osallistui 4 595 niistä 6 293 tutkimushenkilöstä, jotka pysyivät loppuun asti mukana kantatutkimuksessa (N = 8 058). Heitä seurattiin viikon 52 loppuun asti. Kaikista kantatutkimukseen osallistuneista tutkimushenkilöistä Framingham-pistemäärällä määritelty kardiovaskulaarinen riski oli kohtalainen 1 749 (21,7 %) ja suuri 644 (8,0 %) tutkimuspotilaalla.

Ensisijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli aika vakaviin sydän- ja verisuonihaittatapahtumiin (MACE), jollaisiksi katsottiin hoidon aikana ilmenevä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai ei kuolemaan johtanut aivohalvaus. Kuolemat ja vakavat verenkiertoelinten tapahtumat arvioitiin sokkoutetussa, riippumattomassa komiteassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuus ja riskitiheyssuhde (Hazard Ratios) lumelääkkeeseen verrattuna kaikissa hoitoryhmissä hoidon aikana ja kumulatiivinen ilmaantuvuus hoidon ja sitä seuraavien 30 päivän aikana sekä tutkimuksen loppuun asti.

	CHAMPIX N=2016	Bupropioni N=2006	Nikotiini- korvaushoito N=2022	Lumelääke N=2014
<i>Hoidon aikana</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Hoidon aikana + 30 päivää</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Tutkimuksen lopussa</i>				
Vakavat sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE), n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

CHAMPIX-valmisteen, bupropionin ja nikotiinikorvaushoidon käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonihaittatapahtumien riskin suurenemista lumelääkkeeseen verrattuna tupakoitsijoilla, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan ja seurattiin enintään 1 vuoden ajan. Tällaista yhteyttä ei voida kuitenkaan täysin pois sulkea tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän vuoksi.

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD)

CHAMPIX-valmisteen (1 mg x 2/vrk) teho ja turvallisuus tupakasta vieroituksessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa

lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä yhteensä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa hoitajakso oli 12 viikkoa, mitä seurasi 40 viikon hoidon seurantajakso. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hiilimonoksidimittauksella varmennettu 4 viikon täydellinen tupakoimattomuus (4-week Continuous Quit Rate, 4W CQR) viikosta 9 viikon 12 loppuun. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tupakoimattomana pysyminen (Continuous Abstinence, CA) viikosta 9 viikon 52 loppuun. Varenikliinin turvallisuusprofiili vastasi muissa tutkimuksissa väestössä yleensä ilmoitettua, keuhkoturvallisuus mukaan lukien. Edellä mainittuihin päätetapahtumiin (4W CQR ja CA) liittyvät tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	4W CQR	CA, vkot 9-52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Lumelääke (n = 251)	8,8 %	5,6 %
OR-luku (Odds ratio)	8,40	4,04
(CHAMPIX vs. lumelääke)	p < 0,0001	p < 0,0001

Tutkimus vakavaa masennusta sairastavilla potilailla:

Varenikliinin teho vahvistettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 525 potilaalla oli ollut viimeisen 2 vuoden aikana vakava masennusjakso tai hoito vakiintunutta. Tupakoinnin lopettamisaste tässä potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin yleisväestössä. Viikkoina 9-12 varenikliinilla hoidetuista potilaista suurempi osuus (35,9 %) pysyi tupakoimattomana kuin lumelääkkeellä hoidetuista (15,6 %) (ristitulosuhde OR 3,35; 95 % CI 2,16 - 5,21) ja viikkoina 9 - 52 vastaavasti 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36; 95 % CI 1,40 - 3,98).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) varenikliiniä saavilla potilailla olivat pahoinvointi (27,0 % vs. 10,4 % lumelääkettä saaneilla), päänsärky (16,8 % vs. 11,2 %), poikkeavat unet (11,3 % vs. 8,2 %), unettomuus (10,9 % vs. 4,8 %) ja ärtyneisyys (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatrisissa asteikoissa ei esiintynyt eroja varenikliini- ja lumelääkeryhmien välillä, eikä tutkimuksen aikana esiintynyt masennuksen tai muiden psykiatristen oireiden pahenemista kummassakaan hoitoryhmässä.

Tutkimus vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektivista häiriötä sairastavilla:

Varenikliinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 128 vakaassa vaiheessa olevaa skitsofreniaa tai skitsoaffektivista häiriötä sairastavaa tupakoitsijaa, jotka käyttivät psykoosilääkettä. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan varenikliinia (1 mg kahdesti vuorokaudessa) tai lumelääkettä 12 viikon ajan, mitä seurasi 12 viikon lääkkeetön seurantajakso.

Varenikliinia käyttäneillä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (23,8 % vs. 14,0 % lumelääkeryhmässä), päänsärky (10,7 % vs. 18,6 %) ja oksentelu (10,7 % vs. 9,3 %). Raportoiduista neuropsykiatrisista haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin kummassakin hoitoryhmässä ≥ 5 %:lla tutkittavista, ainoastaan unettomuutta ilmoitettiin esiintyvän varenikliiniryhmässä lumelääkeryhmää enemmän (9,5 % vs. 4,7 %).

Skitsofrenian pahenemista ei kaiken kaikkiaan todettu kummassakaan hoitoryhmässä psykiatrisilla mittareilla mitattuna eikä ekstrapyramidaalioireissa todettu yleisesti muutoksia.

Lumelääkeryhmään verrattuna varenikliiniryhmässä useammat tutkittavat ilmoittivat itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ennen tutkimukseen osallistumista (elinaikainen historia) ja aktiivisen hoitajakson jälkeen (päivinä 33–85 viimeisen hoitoannoksen jälkeen). Aktiivisen hoitajakson aikana itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkehoitoryhmässä (11 % vs. 9,3 %). Kun verrattiin tilannetta aktiivisen hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni itsemurhaan liittyviä tapahtumia, ei ollut muuttunut varenikliiniryhmässä. Lumelääkeryhmässä osuus oli pienempi hoidon päättymisen jälkeen. Vaikka toteutuneita itsemurhia ei ollut, varenikliiniryhmässä oli yksi itsemurhayritys potilaalla, joka oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa useita kertoja vastaavalla tavalla. Tästä yksittäisestä tupakoinnin lopettamista selvittäneestä tutkimuksesta saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät ole riittävät lopullisten

johtopäätösten tekemiseen turvallisuudesta potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö.

Neuropsykiatrinen turvallisuustutkimus potilailla, joilla oli psykiatrasta sairaushistoriaa tai ei ollut: Varenikliinia tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen suhteen kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut psyykinen sairaus (psykiatrinen kohortti, N=4074) ja potilailla, joilla ei ollut psykiatrasta sairaushistoriaa (ei-psykiatrinen kohortti, N=3984). 18-75-vuotiaat potilaat, jotka polttivat vähintään 10 savuketta päivässä, satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa seuraaviin ryhmiin: varenikliini 1 mg x 2/vrk, bupropioni (säädellysti vapauttava lääkemuoto) 150 mg x 2/vrk, nikotiinikorvaushoitoaastari (NRT) 21 mg/vrk annosta pienentäen, tai lumelääke. Hoitojakson pituus oli 12 viikkoa ja sen jälkeen potilaita seurattiin vielä toiset 12 viikkoa.

Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma oli seuraavien neuropsykiatristen (NPS) haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma: vaikeat ahdistus-, masennus-, epänormaali olo-, tai vihamielisyystapahtumat ja/tai seuraavat keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat: agitaatio, aggressiivisuus, harhaluulot, aistiharhat, murha-ajatukset, mania, paniikki, vainoharhaisuus, psykoosi, itsetuhoiset ajatukset, itsetuhoisen käytös tai toteutunut itsemurha.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 % luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna ei-psykiatrisessa kohortissa.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	990	989	1006	999
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Riskiero (95 % CI) vs. lumelääke	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikea-asteiset tapahtumat, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitoaastari, CI (confidence interval) = luottamusväli

Yhdistetyn päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni kaikissa hoitoryhmissä, ja nämä tapahtumat olivat yhtä yleisiä tai harvinaisempia jokaisessa aktiivisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. Ei-psykiatrisessa kohortissa varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön ei liittynyt neuropsykiatristen haittatapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit olivat pienempiä kuin nolla tai sisälsivät nollan).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samansuuruinen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Ei-psykiatrinen kohortti N=3984			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
	N=990 n (%)	N=989 n (%)	N=1006 n (%)	N=999 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	988	983	996	995
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	807	816	800	805
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	0
Itsetuhoiset ajatukset	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Tutkimuksen aikana ilmeni ei-psykiatrisessa kohortissa yksi itsemurha, jonka teki lumelääkettä saanut potilas.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman mukaisten tapahtumien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin ja riskierot (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen verrattuna psykiatrisessa kohortissa. Päätetapahtuman yksittäiset haittatapahtumat esitetään myös.

Lisäksi taulukossa esitetään voimakkuudeltaan vaikeiden neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuminen yhdistetyn päätetapahtuman perusteella:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini	Bupropioni	NRT	Lumelääke
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	1026	1017	1016	1015
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Riskiero (95 %:n CI) vs. lumelääke	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Ensisijainen neuropsykiatristen haittatapahtumien päätetapahtuma, n (%):				
Ahdistus ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Masennus ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Epänormaali olo ^a	0	1 (0,1)	0	0
Vihamielisyys ^a	0	0	0	0
Agitaatio ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressiivisuus ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Harhaluulot ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Aistiharhat ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Murha-ajatukset ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniikki ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vainoharhaisuus ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykoosi ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Itsetuhoinen käyttäytyminen ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Toteutunut itsemurha ^b	0	0	0	0
Neuropsykiatristen haittatapahtumien yhdistetty päätetapahtuma, vaikeasteiset tapahtumat, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

^aAste = vaikea-asteinen haittatapahtuma; ^bAste = keskivaikea- ja vaikea-asteinen haittatapahtuma; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Jokaisessa hoitoryhmässä raportoitiin enemmän tapahtumia psykiatrisen kohortin potilailla kuin ei-psykiatrisen kohortin potilailla. Tapahtumien ilmaantuvuus yhdistetyssä päätetapahtumassa oli suurempi jokaisella aktiivisella hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna, mutta varenikliinin, bupropionin ja NRT:n käyttöön psykiatrisessa kohortissa ei liittynyt kuitenkaan neuropsykiatristen haittatapahtumien merkittävästi lisääntynyttä riskiä yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman perusteella lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusvälit sisälsivät nollan).

Psykiatrisessa kohortissa niiden potilaiden osuus, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikolla arvioituna, oli samanlainen varenikliini- ja lumelääkeryhmissä hoidon aikana ja hoidon jälkeisen seurannan aikana, mikä esitetään seuraavassa taulukossa:

	Psykiatrinen kohortti N=4074			
	Varenikliini N=1026 n (%)	Bupropioni N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Lumelääke N=1015 n (%)
Hoidon aikana				
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	1017	1012	1006	1006
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Itsetuhoiset ajatukset	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Seurannan aikana				
Arvioitujen lukumäärä	833	836	824	791
Itsetuhoinen käyttäytyminen tai itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Itsetuhoinen käyttäytyminen	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Itsetuhoiset ajatukset	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Psykiatrisessa kohortissa ei raportoitu itsemurhia.

Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittatapahtumat varenikliinilla hoidetuilla potilailla olivat samanlaisia kuin ennen markkinoille tuloa tehdyissä tutkimuksissa havaitut.

Molemmissa kohorteissa varenikliinilla hoidetuilla potilailla hiilimonoksidimitauksella vahvistettu tupakoinnin lopettaminen onnistui tilastollisesti paremmin viikkojen 9-12 ja 9-24 aikana verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin bupropionilla, nikotiinikorvaushoitolaastarilla tai lumelääkkeellä (ks. alla oleva taulukko).

Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista:

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-12 n/N (%)		
Varenikliini	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropioni	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Lumelääke	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	4,00 (3,20 - 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 - 4,11), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,26 (1,80 - 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 - 2,39), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	2,30 (1,83 - 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 - 2,55), P<0,0001
Varenikliini vs. bupropioni	1,77 (1,46 - 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 - 2,14), P<0,0001
Varenikliini vs. NRT	1,74 (1,43 - 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 - 1,99), P<0,0001

	Ei-psykiatrinen kohortti	Psykiatrinen kohortti
CA 9-24 n/N (%)		
Varenikliini	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropioni	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Lumelääke	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Hoitovertailut: OR (95 % CI), p-arvo		
Varenikliini vs. lumelääke	2,99 (2,33 - 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 - 3,29), P<0,0001
Bupropioni vs. lumelääke	2,00 (1,54 - 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 - 2,36), P<0,0001
NRT vs. lumelääke	1,96 (1,51 - 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 - 2,20), P=0,0007
Varenikliini vs. bupropioni	1,49 (1,20 - 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11 - 1,79), P=0,0047
Varenikliini vs. NRT	1,52 (1,23 - 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 - 1,93), P=0,0008

CA = koko ajan tupakoimattomana pysyminen; CI = luottamusväli; NRT = nikotiinikorvaushoitolaastari

Neuropsykiatrisen turvallisuuden meta-analyysit ja havainnoivat tutkimukset

Kliinisten tutkimustietojen analyysit eivät ole osoittaneet vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskin lisääntymistä varenikliinipotilailla verrattuna lumelääkepotilaisiin. Myöskään riippumattomissa havainnoivissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riski olisi varenikliinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia saavilla potilailla.

Hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 11,4 % varenikliinipotilaista ja 9,7 % lumelääkettä saaneista potilaista. Varenikliiniryhmässä hoidon keskeyttämiseen johtaneet yleisimmät haittavaikutukset olivat: pahoinvointi (2,7 % vs. 0,6 % lumelääke), päänsärky (0,6 % vs. 1,0 % lumelääke), unettomuus (1,3 % vs. 1,2 % lumelääke) ja poikkeavat unet (0,2 % vs. 0,2 % lumelääke).

Kliinisten tutkimusten analyysit:

5 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui 1907 potilasta (1 130 sai varenikliinia ja 777 lumelääkettä), tehtiin meta-analyysi itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen arvioimiseksi perustuen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) –asteikkoon. Tähän meta-analyysiin sisältyi yksi tutkimus (N = 127) skitsofreniaa tai skitsoaaffektiiivista häiriötä sairastaneilla potilailla, ja toinen tutkimus (N = 525) masennusta sairastaneilla potilailla. Tulokset eivät osoittaneet itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen lisääntymistä varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko). Niistä 55 potilaasta, jotka ilmoittivat itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, 48 potilasta (24 sai varenikliinia ja 24 lumelääkettä) oli niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin osallistuneet potilaat olivat sairastaneet skitsofreniaa, skitsoaaffektiiivista häiriötä tai masennusta. Kolmessa muussa tutkimuksessa vain muutamalta potilaalta (4 sai varenikliinia ja 3 lumelääkettä) ilmoitettiin vastaavia tapahtumia.

Niiden potilaiden määrä, joilta ilmoitettiin C-SSRS-asteikon mukaisesti itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä, sekä näiden tapahtumien riskisuhde meta-analysissä, johon yhdistettiin viiden varenikliinia ja lumelääkettä vertailleen kliinisen tutkimuksen tiedot:

	Varenikliini (N = 1 130)	Lumelääke (N = 777)
Potilaat, joilla oli itsetuhoisia ajatuksia ja/tai itsetuhoista käyttäytymistä* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Potilasaltistusvuodet	325	217
Riskisuhde # (RR; 95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Näistä yhdeltä potilaalta kussakin hoitoryhmässä ilmoitettiin itsetuhoista käyttäytymistä.

** Potilaat, joilla oli tapahtumia 30 päivän kuluessa hoidon jälkeen; prosenttiarvoja ei ole painotettu tutkimuksen perusteella.

Ilmaantuvuuden riskisuhde 100 potilasvuotta kohden

Varenikliinin neuropsykiatrista turvallisuutta arvioitiin tekemällä meta-analyysi 18 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Näihin tutkimuksiin sisältyivät edellä kuvatut 5 tutkimusta, joissa käytettiin C-SSRS-asteikkoa, ja niihin osallistui yhteensä 8 521 potilasta (5 072 sai varenikliinia ja 3 449 lumelääkettä). Osalla näistä potilaista oli psykiatrisia sairauksia. Tulokset osoittivat, että yhdistettyjen neuropsykiatristen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli unihäiriötä lukuun ottamatta samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin; riskisuhde (RR) oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,89-1,15). Näiden 18 tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella yksittäisten psykiatristen tapahtumaluokkien ilmaantuvuus oli samankaltainen varenikliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Alla olevassa taulukossa kuvataan yleisimmin ($\geq 1\%$) ilmoitetut psykiatriseen turvallisuuteen liittyvien haittatapahtumien luokat unihäiriötä lukuun ottamatta.

Psykiatriset haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1 %:lla potilaista 18 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen mukaan:

	Varenikliini (N = 5 072)	Lumelääke (N = 3 449)
Ahdistuneisuushäiriöt ja -oireet	253 (5,0)	206 (6,0)
Masennushäiriöt	179 (3,5)	108 (3,1)
Mielialahäiriöt, joita ei ole luokiteltu muualla	116 (2,3)	53 (1,5)

Lukumäärät (prosenttiosuudet) vastaavat niiden potilaiden määrää, joilta tapahtuma ilmoitettiin.

Havainnoivat tutkimukset

Neljässä havainnoivassa tutkimuksessa, joista kussakin tehtiin korjattu analyysi 10 000–30 000 varenikliinin käyttäjästä, varenikliinilla hoidettujen potilaiden vakavien neuropsykiatristen tapahtumien riskiä verrattiin nikotiinikorvaushoitoa tai bupropionia käyttäneiden potilaiden riskiin. Vakaviin neuropsykiatrisiin tapahtumiin luettiin esimerkiksi neuropsykiatrisen sairaalahoito sekä kuolemaan johtava ja muu itsensä vahingoittaminen. Kaikki tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja niissä oli potilaita, joilla oli aiempia psykiatrisia sairauksia ja potilaita, joilla niitä ei ollut. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin tilastotieteellisiä menetelmiä sekoittavien tekijöiden hallintaan; tällainen tekijä oli esimerkiksi varenikliinin suosiminen terveempien potilaiden hoidossa. Jäännössekoittuneisuuden mahdollisuus on kuitenkin olemassa.

Näistä tutkimuksista kahdessa ei havaittu eroa neuropsykiatrisen sairaalahoidon riskissä varenikliinin ja nikotiinilaastareiden käyttäjien välillä (ensimmäisen tutkimuksen riskiteheyksien suhde [HR] 1,14; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,56-2,34, ja toisen tutkimuksen riskiteheyksien suhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,46). Tutkimuksen voima erojen arvioimiseksi näiden tutkimusten välillä oli kuitenkin vähäinen.

Kolmannessa tutkimuksessa ei ilmoitettu eroa varenikliinin ja bupropionin käyttäjien välillä ensiapupoliklinikalla tai sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä diagnosoitujen psykiatristen

haittatapahtumien riskissä (riskitiheyksien suhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,55-1,30). Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella bupropioni saattaa aiheuttaa neuropsykiatrisia haittatapahtumia.

Neljännessä tutkimuksessa ei havaittu kuolemaan johtavan ja muun kuin kuolemaan johtavan itsensä vahingoittamisen riskin olevan suurempi (riskitiheyksien suhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,52-1,49) varenikliinia käyttävillä potilailla verrattuna nikotiinikorvaushoitoa käyttäviin potilaisiin. Kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun potilaat aloittivat minkä tahansa lääkehoidon, todettuja itsemurhia tapahtui harvoin (kaksi tapausta 31 260 varenikliinia käyttävästä potilaasta ja kuusi tapausta 81 545 nikotiinikorvaushoitoa käyttävästä potilaasta).

Raskauden aikainen kohorttitutkimus

Väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneita imeväisiä (N = 335) imeväisiin, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan (N = 78 412) ja tupakoimattomien äitien imeväisiin (N = 806 438). Tässä tutkimuksessa CHAMPIX-valmisteelle sikiöaikanaan altistuneilla imeväisillä ilmeni seuraavia haittoja vähemmän kuin imeväisillä, joiden äidit olivat tupakoineet raskausaikanaan: synnynnäiset epämuodostumat (3,6 % vs. 4,3 %), syntyminen kuolleena (0,3 % vs. 0,5 %), syntyminen keskosena (7,5 % vs. 7,9 %), lapsen pienipainoisuus raskauden keston nähden (12,5 % vs. 17,1 %) ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen (3,6 % vs. 5,4 %).

Pediatriset potilaat

Varenikliinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 312 iältään 12–19-vuotiasta potilasta, jotka tupakoivat keskimäärin vähintään 5 savuketta päivässä tutkimukseen ottamista edeltäneiden 30 päivän aikana ja joiden pistemäärä Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestistä oli vähintään 4. Potilaat ositettiin iän (12–16 vuotta ja 17–19 vuotta) ja ruumiinpainon (≤ 55 kg ja > 55 kg) mukaan. Kahden viikon titrausjakson jälkeen varenikliiniin satunnaistetut potilaat, joiden ruumiinpaino oli > 55 kg, saivat joko 1 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä); potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 55 kg, saivat puolestaan joko 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa (suuren annoksen ryhmä) tai 0,5 mg kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä). Potilaat saivat hoitoa 12 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 40 viikon hoitotauko, sekä ikään sopivaa neuvontaa koko tutkimuksen ajan.

Seuraavassa taulukossa on verrattu edellä mainitussa pediatrisessa tutkimuksessa koko ajan tupakoimattomina pysyneiden osuutta (Continuous Abstinence Rate, CA) viikoilla 9–12 koko analysoidussa tutkimusjoukossa ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä. Koko ajan kestänyt tupakoimattomuus vahvistettiin virtsan kotiniinitestillä.

CA 9-12 (%)	Kaikki n/N (%)	12-17-vuotiaat n/N (%)
Suuri varenikliiniannos	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Pieni varenikliiniannos	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Lumelääke	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Hoitovertailu	OR-luku (Odds ratio) CA 9-12 (95 % CI) [p-arvo]	
Suuri varenikliiniannos vs. lumelääke	1,18 (0,59 - 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50 - 2,56) [0,7753]
Pieni varenikliiniannos vs. lumelääke	1,73 (0,88 - 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06 - 4,89) [0,0347]*

* Tätä p arvoa ei pidetä tilastollisesti merkitsevänä. Ennalta määritellyt tilastolliset testimenettelyt lopettivat testauksen sen jälkeen, kun koko tutkimusjoukossa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä suurta varenikliiniannosta ja lumelääkettä saaneiden keskinäisessä hoitovertailussa.

CI = luottamusväli; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; n = niiden potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat (nikotiinin käyttöä koskeneessa kyselyssä) jokaisella käynnillä viikoilla 9–12, etteivät olleet tupakoineet tai käyttäneet muita nikotiinia sisältäviä tuotteita viime tutkimuskäynnin/viime yhteydenoton jälkeen ja joiden vahvistettiin kaikilla käynneillä lopettaneen tupakoinnin virtsan kotiniinitestin perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Varenikliinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 3–4 tunnin kuluessa suun kautta annosta. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin varenikliinia toistuvasti suun kautta, vakaa tila saavutettiin neljässä vuorokaudessa. Suun kautta annettu varenikliini imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja sen systeeminen hyötyosuus on suuri. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta suun kautta otetun varenikliinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Varenikliini jakautuu kudoksiin, myös aivoihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 415 litraa (%CV = 50). Varenikliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($\leq 20\%$) ja riippumatonta potilaan iästä tai munuaistoiminnasta. Jyrsijöillä varenikliini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon.

Biotransformaatio

Varenikliini metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin: 92 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja alle 10 % erittyy metaboliitteina. Vähäisiä metaboliitteja virtsassa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi ja hydroksivarenikliini. Verenkierrossa varenikliinin osuus lääkkeeseen liittyvästä materiaalista on 91 %. Vähäisiä metaboliitteja verenkierrossa ovat varenikliini-N-karbamoyyilglukuronidi ja N-glukosyylivarenikliini.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että varenikliini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä ($IC_{50} > 6\ 400$ ng/ml). Eston suhteen testatut P450-entsyymit olivat: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Lisäksi on osoitettu, että varenikliini ei indusoi ihmisen maksasoluissa *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien 1A2 ja 3A4 aktiivisuutta. Siksi varenikliini ei todennäköisesti muuta sellaisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti P450-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Varenikliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Varenikliinin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu ensisijaisesti glomerulussuodatuksella ja orgaanisen kationisen kuljettajaproteiinin, OCT2:n, välittämällä aktiivisella tubulussekreetiolla (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Varenikliinin kinetiikka on lineaarinen sekä kerta-annoksilla (0,1–3 mg) että toistuvassa annossa (1–3 mg/vrk).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Ikä, rotu, sukupuoli, tupakointi/tupakoimattomuus tai muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä eroja varenikliinin farmakokinetiikassa erityisten farmakokineettisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varenikliini ei metaboloitu maksassa merkittävässä määrin, joten heikentyneen maksan toiminnan ei pitäisi vaikuttaa varenikliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varenikliinin farmakokinetiikka ei muuttunut tutkimushenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt lievästi (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä > 50 ml/min ja ≤ 80 ml/min). Potilailta, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ml/min

ja ≤ 50 ml/min), altistus varenikliinille 1,5-kertaistui verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Tutkimushenkilöillä, joilla munuaistoiminta oli heikentynyt vaikeasti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), altistus varenikliinille 2,1-kertaistui. Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, varenikliini saatiin poistettua tehokkaasti hemodialyysillä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Varenikliinin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla (65–75 v), joiden munuaiset toimivat normaalisti, on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.2). Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, katso kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Varenikliinin kerta-annoksen ja toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu 12-17 -vuotiailla potilailla. Se oli suurin piirtein annosriippuvaista tutkitulla annosvälillä 0,5 - 2 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan systeeminen altistus yli 55 kg painavilla nuorilla oli verrattavissa aikuisten vastaavan annoksen arvoihin $AUC_{(0-24)}$ -arvolla mitattuna. Kun varenikliinia annettiin 0,5 mg 2 kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan vuorokausialtistus ≤ 55 kg painavilla nuorilla oli keskimäärin (noin 40 %) suurempi kuin aikuisilla. CHAMPIX-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, koska sen tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun urosrotille annettiin varenikliinia 2 vuotta, hibernooman (ruskean rasvan kasvain) esiintymistiheys suureni annoksen mukaan. Tiineyden aikana varenikliinilla hoidettujen rottaemojen jälkeläisten hedelmällisyys heikkeni ja akustinen säpsähdysvaste voimistui (ks. kohta 4.6). Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi enimmäisaltistuksen ihmisellä, joten tuloksilla ei ole suurta merkitystä valmisteen käytön kannalta. Eikliiniset tutkimustulokset osoittavat, että varenikliinilla on nikotiinin kaltaisia palkitsevia ja mielihyvää tuottavia ominaisuuksia, vaikkakin heikompina kuin nikotiinilla. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa varenikliinin aiheuttama väärinkäytön riski oli pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletti

0,5 mg ja 1 mg tabletit
Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

0,5 mg tabletti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Triasetiini

1 mg tabletti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Makrogoli 400
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon aloituspakkaus

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelo.

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpinäkyvää muovista läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. Kuumasaumattu kokoontaittuva annoskorttipakkaus.

Yksi ulkopakkaus sisältää:

PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kuumasaumattu kokoontaittuva annospakkaus: 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 11 x 0,5 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia, ja 1 läpinäkyvä muovinen läpipainoliуска, jossa on 28 x 1 mg, tai 2 läpinäkyvää muovista läpipainoliuskaa, joissa on 14 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia. PCTFE/PVC-läpipainoliуска, jonka taustalevy on alumiinifoliota, kahdessa kuumasaumatussa kokoontaittuvassa annoskorttipakkauksessa, joissa kummassakin on 56 x 1 mg kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.5.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla
<http://www.ema.europa.eu>.