SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Byteqi 0,5 mg filmomhulde tabletten
Byteqi 1 mg filmomhulde tabletten
Byteqi 0,5 mg + 1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Byteqi 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat vareniclinecitraat overeenkomend met 0,5 mg varenicline

Byteqi 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat vareniclinecitraat overeenkomend met 1 mg varenicline

Byteqi 0,5 mg + 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat vareniclinecitraat overeenkomend met 0,5 mg varenicline en 1 mg varenicline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Byteqi 0,5 mg filmomhulde tabletten
Witte, capsulevormige (8 mm x 4 mm) filmomhulde tabletten met aan één kant de opdruk “0,5”.

Byteqi 1 mg filmomhulde tabletten
Lichtblauwe, capsulevormige (10 mm x 5 mm), filmomhulde tabletten met aan één kant de opdruk “1,0”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Byteqi is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 1 mg varenicline tweemaal per dag na een titratie van een week op de volgende manier:

Dag 1 - 3:	0,5 mg eenmaal per dag
Dag 4 - 7:	0,5 mg tweemaal per dag
Dag 8 - einde van de behandeling:	1 mg tweemaal per dag

De patiënt dient een datum vast te stellen waarop hij/zij stopt met roken. De toediening van varenicline dient gewoonlijk 1-2 weken voor die datum te beginnen (zie rubriek 5.1). Patiënten dienen gedurende 12 weken met varenicline te worden behandeld.

Voor patiënten die na 12 weken met succes zijn gestopt met roken, kan een extra kuur van 12 weken behandeling met varenicline 1 mg tweemaal per dag worden overwogen voor het volhouden van de onthouding (zie rubriek 5.1).

Een geleidelijke benadering voor het stoppen met roken met varenicline dient te worden overwogen bij

patiënten die niet in staat zijn of niet bereid zijn om abrupt te stoppen. De patiënt dient het roken te minderen gedurende de eerste 12 weken van de behandeling en te stoppen aan het einde van die behandelperiode. Patiënten dienen vervolgens varenicline te blijven nemen gedurende 12 aanvullende weken voor een totale behandelduur van 24 weken (zie rubriek 5.1).

Patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen en die er niet in geslaagd zijn te stoppen met roken tijdens een eerdere behandeling met varenicline of die een terugval kenden na de behandeling kunnen baat hebben bij een nieuwe poging om te stoppen met behulp van varenicline (zie rubriek 5.1).

Patiënten die de bijwerkingen van varenicline niet kunnen verdragen, kunnen de dosis tijdelijk of blijvend laten verlagen naar 0,5 mg tweemaal per dag.

Bij de behandeling voor het stoppen met roken is het risico op terugval naar het roken verhoogd in de periode direct na het beëindigen van de behandeling. Bij patiënten met een hoog risico op terugval kan het afbouwen van de dosis worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Omdat oudere patiënten eerder een verminderde nierfunctie hebben, dienen voorschrijvers rekening te houden met de nierstatus van een oudere patiënt.

Nierfunctiestoornis
Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met een lichte (geschatte creatinineklaring >50 ml/min en ≤80 ml/min) tot matige (geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min en ≤ 50 ml/min) nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die ongewenste voorvallen vertonen die niet te verdragen zijn, kan de dosis verminderd worden tot 1 mg eenmaal per dag.

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) wordt een dosis aangeraden van varenicline 1 mg eenmaal daags. De dosering moet beginnen met 0,5 mg eenmaal daags gedurende de eerste 3 dagen. Daarna moet de dosering worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags. Wegens onvoldoende klinische ervaring met varenicline bij patiënten met een terminale nierziekte wordt behandeling van deze patiëntenpopulatie niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Varenicline wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, omdat de werkzaamheid in deze populatie niet werd aangetoond (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Varenicline is voor oraal gebruik en de tabletten dienen in hun geheel met water te worden ingeslikt. Varenicline kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effect van stoppen met roken

Fysiologische veranderingen door het stoppen met roken, met of zonder behandeling met varenicline, kunnen de farmacokinetische of de farmacodynamische eigenschappen van een aantal geneesmiddelen veranderen. Hiervoor kan een aanpassing van de dosering nodig zijn (voorbeelden zijn theofylline,

warfarine en insuline). Aangezien roken CYP1A2 induceert, kan stoppen met roken leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten.

Neuropsychiatrische symptomen

Veranderingen in gedrag of denken, angst, psychose, stemmingswisselingen, agressief gedrag, depressie, zelfmoordgedachten en -gedrag en zelfmoordpogingen zijn gemeld uit postmarketingervaring bij patiënten die proberen te stoppen met roken met behulp van varenicline.

Er is een groot gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzaam middel en met placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd om het risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen te vergelijken. Dit is gedaan bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening, die werden behandeld om te stoppen met roken met behulp van varenicline, bupropion, nicotinevervangende pleister (NRT) of placebo. Het primaire veiligheidseindpunt was een samenstelling van neuropsychiatrische bijwerkingen die zijn gemeld als postmarketingervaring.

Voor het samengestelde primaire eindpunt ging het gebruik van varenicline bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening niet gepaard met een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen vergeleken met placebo (zie rubriek 5.1 **Farmacodynamische eigenschappen** – *Onderzoek bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening*).

Een terneergeslagen stemming, in zeldzame gevallen gepaard gaand met zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging, kan een symptoom van nicotine-onttrekking zijn.

Artsen dienen alert te zijn op het mogelijke optreden van ernstige neuropsychiatrische symptomen bij patiënten die proberen te stoppen met roken met of zonder behandeling. Als er tijdens de behandeling met varenicline ernstige neuropsychiatrische symptomen optreden, dienen patiënten het gebruik van varenicline onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met een zorgverlener voor een herevaluatie van de behandeling.

Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

Stoppen met roken, met of zonder farmacotherapie, is in verband gebracht met verergering van een onderliggende psychiatrische aandoening (bijv. depressie).

Varenicline-onderzoeken naar stoppen met roken hebben gegevens opgeleverd bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen (zie rubriek 5.1).

In een klinisch onderzoek naar stoppen met roken werden neuropsychiatrische bijwerkingen vaker gemeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen dan bij degenen zonder voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen, ongeacht de behandeling (zie rubriek 5.1).

Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening en dienen patiënten overeenkomstig te worden ingelicht.

Insulten

Tijdens klinische onderzoeken en uit postmarketingervaring zijn er meldingen geweest van insulten bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van insulten die werden behandeld met varenicline. Varenicline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten of andere aandoeningen die de insultdrempel kunnen verlagen.

Staken van de behandeling

Aan het einde van de behandeling werd het staken van varenicline geassocieerd met een toename in geïrriteerdheid, neiging om te roken, depressie en/of slapeloosheid bij maximaal 3% van de patiënten. De voorschrijver dient de patiënt hierover te informeren en de noodzaak voor het afbouwen van de dosis te

bespreken of te overwegen.

Cardiovasculaire voorvallen

Patiënten die varenicline gebruiken, dienen geïnstrueerd te worden hun arts te informeren over nieuwe of verergerende cardiovasculaire symptomen en dienen direct medische verzorging in te roepen indien zij klachten en symptomen van een myocardinfarct of beroerte opmerken (zie rubriek 5.1).

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn postmarketingmeldingen van overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, bij met varenicline behandelde patiënten. Klinische symptomen omvatten zwelling van het gezicht, de mond (tong, lippen en tandvlees), de hals (keel en strottenhoofd) en de ledematen. Meldingen van levensbedreigend angio-oedeem waarbij spoedeisende medische hulp nodig was wegens bemoeilijkte ademhaling zijn zeldzaam. Patiënten die deze verschijnselen ondervinden, dienen de behandeling met varenicline te stoppen en onmiddellijk contact op te nemen met een zorgverlener.

Huidreacties

Er zijn ook postmarketingmeldingen van zeldzame, maar ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, bij patiënten die varenicline gebruiken. Aangezien deze huidreacties levensbedreigend kunnen zijn, dienen patiënten de behandeling bij de eerste symptomen van huiduitslag of een huidreactie te stoppen en onmiddellijk contact op te nemen met een zorgverlener.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebaseerd op de eigenschappen van varenicline en de klinische ervaringen tot nu toe, heeft varenicline geen belangrijke geneesmiddeleninteracties. Er wordt geen dosisaanpassing van varenicline of de hieronder genoemde tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen aangeraden.

In vitro studies tonen aan dat het onwaarschijnlijk is dat varenicline de farmacokinetiek van verbindingen die voornamelijk door cytochroom P450 enzymen gemetaboliseerd worden, wijzigt.

Voorts, aangezien het metabolisme van varenicline minder dan 10% van zijn klaring uitmaakt, wijzigen actieve bestanddelen waarvan bekend is dat ze de farmacokinetiek van het cytochroom P450- systeem beïnvloeden, de farmacokinetiek van varenicline waarschijnlijk niet (zie rubriek 5.2) en zal een dosisaanpassing van varenicline daarom niet nodig zijn.

Uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat varenicline in therapeutische concentraties de menselijke niertransporteiwitten niet remt. Het is daarom niet waarschijnlijk dat actieve bestanddelen die worden geklaard door renale secretie (bijvoorbeeld metformine – zie hieronder) worden beïnvloed door varenicline.

Metformine

Varenicline beïnvloedde de farmacokinetiek van metformine niet. Metformine had geen effect op de farmacokinetiek van varenicline.

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van cimetidine en varenicline verhoogde de systemische blootstelling van varenicline met 29%. Dit werd veroorzaakt door een vermindering van de renale klaring van varenicline. Bij gelijktijdige toediening van cimetidine wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met een normale nierfunctie of bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient het gelijktijdig gebruik van cimetidine en varenicline te worden vermeden.

Digoxine

Varenicline veranderde de *steady-state* farmacokinetiek van digoxine niet.

Warfarine

Varenicline veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet. De protrombinetijd (INR) werd niet beïnvloed door varenicline. Het stoppen met roken zelf kan resulteren in veranderingen in de farmacokinetiek van warfarine (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over alle mogelijke potentiële interacties tussen alcohol en varenicline. Er zijn postmarketingmeldingen over een verhoogd intoxicerend effect van alcohol bij patiënten die behandeld werden met varenicline. Een causaal verband tussen deze voorvallen en het gebruik van varenicline is niet vastgesteld.

Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken

Bupropion
Varenicline veranderde de steady-state farmacokinetiek van bupropion niet.

Nicotinevervangers (NRT)
Wanneer varenicline en transdermale NRT gelijktijdig werden toegediend aan rokers gedurende 12 dagen, werd een statistisch significante verlaging in de gemiddelde systolische bloeddruk (gemiddeld 2,6 mmHg) gemeten op de laatste dag van het onderzoek. In dit onderzoek traden misselijkheid, hoofdpijn, braken, duizeligheid, dyspepsie en vermoeidheid vaker op bij de combinatie dan bij NRT alleen.

De veiligheid en werkzaamheid van varenicline in combinatie met andere behandelingen voor het stoppen met roken zijn niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt erop dat varenicline niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubriek 5.1).

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van varenicline te vermijden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.1).

Borstvoeding

Het is onbekend of varenicline wordt uitgescheiden in moedermelk bij de mens. Dierstudies suggereren dat varenicline wordt uitgescheiden in moedermelk. Een beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te staken of om de behandeling met varenicline voort te zetten/ te staken dient te worden genomen door het voordeel van de borstvoeding voor het kind af te wegen tegen het voordeel van de behandeling met varenicline voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van varenicline op de vruchtbaarheid. Nietklinische gegevens afkomstig uit standaard vruchtbaarheidsstudies met mannelijke en vrouwelijke ratten hebben uitgewezen dat er geen risico is voor mensen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Varenicline kan een lichte tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Varenicline kan duizeligheid, slaperigheid en voorbijgaand verlies van bewustzijn veroorzaken en dus de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten wordt geadviseerd om niet te rijden of complexe machines te bedienen en om andere potentieel gevaarlijke activiteiten te vermijden, tot bekend is of dit geneesmiddel hun vermogen om deze activiteiten uit te oefenen beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Stoppen met roken met of zonder behandeling gaat gepaard met een aantal symptomen. Onder meer dysfore of depressieve stemming; slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede; angst; concentratiemoeilijkheden, rusteloosheid, verlaagde hartslag; toegenomen eetlust of gewichtstoename worden genoemd bij patiënten die hebben geprobeerd te stoppen met roken. Er is geen poging ondernomen om in het ontwerp of de analyse van de onderzoeken naar varenicline een onderscheid te maken tussen ongewenste voorvallen die te maken hebben met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of die mogelijk te maken hebben met nicotine-ontwenning. Voor de bijwerkingen wordt uitgegaan van gegevens verzameld uit fase 2-3-onderzoeken vóór het op de markt brengen, aangevuld met gegevens verzameld uit 18 placebogecontroleerde onderzoeken voor en na het op de markt brengen, waarin ongeveer 5000 patiënten met varenicline werden behandeld.

Bij patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 1 mg tweemaal per dag na een initiële titratieperiode was misselijkheid het meest gemelde ongewenste voorval (28,6%). Meestal deed de misselijkheid zich voor in het begin van de behandelingsperiode, was ze licht tot matig ernstig en leidde ze zelden tot de stopzetting van de behandeling.

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen die vaker voorkwamen dan bij placebo, genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100) en zelden (≥1/10.000, <1/1.000)). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen van het geneesmiddel**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis
Vaak	Bronchitis, sinusitis
Soms	Schimmelinfectie, virusinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Verminderd aantal bloedplaatjes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust
Soms	Hyperglykemie
Zelden	Diabetes mellitus, polydipsie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Abnormale dromen, insomnia
Soms	Zelfmoordgedachten, agressie, paniekaanval, abnormaal denken, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie*, angst*, hallucinaties*, toegenomen libido, verminderd libido
Zelden	Psychose, slaapwandelen, abnormaal gedrag, dysforie, bradyfrenie

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Somnolentie, duizeligheid, dysgeusie
Soms	Insult, tremor, lethargie, hypo-esthesie
Zelden	Cerebrovasculair accident, hypertonie, dysartrie, coördinatiestoornissen, hypogeusie, circadiane slaapritmestoornis
Niet bekend	Voorbijgaand verlies van bewustzijn
Oogaandoeningen	
Soms	Conjunctivitis, oogpijn
Zelden	Scotoom, scleraverkleuring, mydriase, fotofobie, myopie, verhoogde traanproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Soms	Hartinfarct, angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, verhoogde hartfrequentie
Zelden	Atriumfibrillatie, ST-segmentdepressie op het elektrocardiogram, verlaagde T-golfamplitude op het elektrocardiogram
Bloedvataandoeningen	
Soms	Verhoogde bloeddruk, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoesten
Soms	Ontsteking van de bovenste luchtwegen, congestie van de luchtwegen, dysfonie, allergische rinitis, keelirritatie, congestie van de sinus, hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen, rinorroe
Zelden	Laryngeale pijn, snurken
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, constipatie, diarree, maagzwelling, buikpijn, tandpijn, dyspepsie, flatulentie, droge mond
Soms	Hematochezia, gastritis, verandering in darmgedrag, oprispingen, afteuze stomatitis, pijn aan het tandvlees
Zelden	Hematemese, abnormale feces, beslagen tong
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag, pruritus
Soms	Erytheem, acne, hyperhidrose, nachtzweten
Zelden	Ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie, myalgie, rugpijn
Soms	Spierspasmen, musculoskeletale pijn in de borstkas
Zelden	Stijve gewrichten, costochondritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Pollakisurie, nycturie
Zelden	Glycosurie, polyurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Menorragie
Zelden	Vaginale afscheiding, seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pijn op de borst, moeheid
Soms	Borstklachten, griepachtige ziekte, pyrexie, asthenie, malaise
Zelden	Koudegevoel, cyste

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Onderzoeken	
Vaak	Abnormaal leverfunctieonderzoek
Zelden	Abnormale sperma-analyse, verhoogd C-reactief eiwit, verlaagd calcium in het bloed
*De frequenties zijn bepaald op basis van een postmarketing, observationele cohortstudie	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn bij klinisch onderzoek vóór het in de handel brengen geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

In het geval van een overdosis dienen de nodige standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen.

Het is aangetoond dat varenicline wordt gedialyseerd bij patiënten met terminale nierziekte (zie rubriek 5.2). Er is echter geen ervaring met dialyse na een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen werkzaam op het zenuwstelsel; geneesmiddelen gebruikt bij verslavingsaandoeningen; geneesmiddelen gebruikt bij nicotineafhankelijkheid, ATC-code: N07BA03

Werkingsmechanisme

Varenicline bindt zich met een grote affiniteit en selectiviteit aan de α4β2 neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren, waar het werkt als een partiële agonist, een stof die zowel een agonistische werking heeft met minder intrinsieke werkzaamheid dan nicotine, als een antagonistische werking in aanwezigheid van nicotine.

In vitro elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de α4β2 neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane α4β2 nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de α4β2 receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het α4β2-receptorsubtype (Ki = 0,15 nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3400 nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders (Ki > 1μM, behalve aan 5-HT3 receptoren: Ki = 350 nM).

Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid van varenicline bij het stoppen met roken is het resultaat van de partiële agonistische werking van varenicline bij de α4β2-nicotinereceptor waar de binding een effect produceert dat voldoende is om de symptomen van verlangen en ontwenning (agonistische werking) te

verlichten. Gelijktijdig resulteert dit in een vermindering van de belonende en versterkende effecten van roken doordat verhinderd wordt dat nicotine zich bindt aan α4β2-receptoren (antagonistische werking).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandelingen voor het stoppen met roken hebben meer kans van slagen bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken en die aanvullend advies en ondersteuning krijgen.

De werkzaamheid van varenicline bij het stoppen met roken is aangetoond in 3 klinische onderzoeken waarbij chronische rokers (≥ 10 sigaretten per dag) waren betrokken.
Tweeduizendzeshonderdnegentien (2619) patiënten kregen Byteqi 1 mg tweemaal daags toegediend (getitreerd gedurende de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg tweemaal daags toegediend (eveneens getitreerd) en 684 patiënten kregen een placebo toegediend.

Vergelijkende klinische onderzoeken
Twee identieke dubbelblinde onderzoeken vergeleken prospectief de effectiviteit van varenicline (1 mg tweemaal daags), bupropion met vertraagde afgifte (150 mg tweemaal daags) en placebo bij het stoppen met roken. In deze 52 weken durende studies kregen de patiënten een behandeling gedurende 12 weken, gevolgd door een 40 weken durende fase zonder behandeling.

Het primaire eindpunt van de twee onderzoeken was de door koolmonoxide (CO) bevestigde, over 4 weken gemeten Continuous Quit Rate (4W-CQR) van week 9 tot en met week 12. De resultaten van varenicline op het primaire eindpunt waren statistisch significant beter in vergelijking met bupropion en placebo.

Na de 40 weken durende fase zonder behandeling was een belangrijk secundair eindpunt voor beide onderzoeken, de Continuous Abstinence Rate (CA) tot week 52. CA werd gedefinieerd als het aantal behandelde proefpersonen dat niet rookte (zelfs geen trekje van een sigaret) van week 9 tot en met week 52 en dat geen CO-uitademingsmeting had van > 10 ppm.

De 4W-CQR (week 9 t/m 12) en het CA-percentage (week 9 t/m 52) van onderzoeken 1 en 2 zijn opgenomen in de volgende tabel:

	Onderzoek 1 (n = 1022)		Onderzoek 2 (n = 1023)	
	4W CQR	CA wk 9-52	4W CQR	CA wk 9-52
Varenicline	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropion	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Odds ratio varenicline vs placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds ratio varenicline vs bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Door patiënt gemeld verlangen, ontwenningsverschijnselen en versterkingseffecten van roken In de beide onderzoeken 1 en 2 waren tijdens de actieve behandeling het verlangen en de ontwenningsverschijnselen significant verminderd bij patiënten die gerandomiseerd waren op varenicline in vergelijking met placebo. Varenicline verminderde ook significant de verslavende effecten van roken die het rookgedrag bij patiënten kan bestendigen die roken gedurende de behandeling in vergelijking met placebo. Het effect van varenicline op het verlangen, de ontwenningsverschijnselen en de versterkingseffecten van roken werden niet gemeten gedurende de langdurige follow-upfase zonder behandeling.

Onderzoek naar het volhouden van onthouding
In het derde onderzoek werd beoordeeld wat het voordeel was van 12 weken extra behandeling met varenicline op het volhouden van de onthouding. Patiënten in dit onderzoek (n=1927) kregen gedurende 12 weken open label varenicline 1 mg tweemaal per dag. Patiënten die in week 12 gestopt

waren met roken, werden vervolgens gerandomiseerd zodat zij of varenicline (1 mg tweemaal per dag) of placebo kregen gedurende 12 extra weken. De totale onderzoeksduur was 52 weken.

Het primaire eindpunt was het CO-bevestigde, Continuous Abstinence Rate (CA) van week 13 tot en met week 24 in de dubbelblinde behandelfase. Een belangrijk secundair eindpunt was het Continuous Abstinence Rate (CA) gedurende week 13 tot en met week 52.

Dit onderzoek toonde het voordeel aan van een extra behandeling gedurende 12 weken met varenicline 1 mg tweemaal per dag voor het volhouden van het stoppen met roken in vergelijking met placebo; superioriteit ten opzichte van placebo voor CA werd volgehouden tot en met week 52. De belangrijkste resultaten worden samengevat in de onderstaande tabel:

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met varenicline versus placebo

	Varenicline n=602	Placebo n=604	Verschil (95% BI)	Odds ratio (95% BI)
CA* wk 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* wk 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

*CA: Continuous Abstinence Rate

Er is momenteel beperkte klinische ervaring met het gebruik van varenicline bij mensen van negroïde afkomst om de klinische werkzaamheid te kunnen vaststellen.

Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5
De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werd geëvalueerd bij rokers die de flexibiliteit van stoppen met roken tussen week 1 en 5 hadden. In dit 24 weken durende onderzoek werden de patiënten gedurende 12 weken behandeld, gevolgd door een follow-upfase van 12 weken zonder behandeling. De 4-weekse (week 9-12) CQR voor varenicline en placebo was respectievelijk 53,9% en 19,4% (verschil=34,5%, 95% BI: 27,0%-42,0%) en het CA-percentage (week 9-24) was 35,2% (varenicline) versus 12,7% (placebo) (verschil=22,5%, 95% BI: 15,8%-29,1%). Aan patiënten die niet willen of niet in staat zijn om zich binnen 1-2 weken de stopzettingdatum ten doel te stellen, wordt aangeboden de behandeling te starten en hun eigen stopzettingdatum binnen 5 weken te kiezen.

Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met varenicline
Varenicline werd geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 494 patiënten die eerder hadden geprobeerd te stoppen met roken met behulp van varenicline en er of niet in geslaagd zijn te stoppen met roken of een terugval kenden na de behandeling. Patiënten die een zorgwekkende bijwerking ervoeren tijdens de eerdere behandeling werden uitgesloten. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar varenicline 1 mg tweemaal daags (N=249) of placebo (N=245) gedurende 12 weken behandeling en werden tot maximaal 40 weken na de behandeling gevolgd.
Patiënten die in dit onderzoek werden opgenomen, hadden in het verleden geprobeerd te stoppen met roken met behulp van varenicline (met een totale behandelduur van minimaal twee weken), ten minste drie maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek en hadden gedurende minstens vier weken gerookt.

Patiënten die werden behandeld met varenicline hadden een hoger percentage van CO-bevestigde onthouding van week 9 tot en met week 12 en van week 9 tot en met week 52 in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo. De belangrijkste resultaten worden samengevat in de onderstaande tabel:

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met varenicline versus placebo

	Varenicline n=249	Placebo n=245	Odds ratio (95% BI), p-waarde
CA* wk 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34 - 11,55), p<0,0001
CA* wk 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97 - 20,41), p<0,0001

*CA: Continuous Abstinence Rate

Geleidelijke benadering van stoppen met roken
Varenicline werd geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken met 1.510 patiënten die niet in staat waren of niet wilden stoppen met roken binnen vier weken, maar die wel bereid waren geleidelijk te minderen met roken gedurende een periode van 12 weken voorafgaand aan het stoppen. De patiënten werden gerandomiseerd naar varenicline 1 mg tweemaal daags (n=760) of placebo (n=750) gedurende 24 weken en werden gevolgd na de behandeling tot en met week 52. De patiënten kregen de instructie om het aantal gerookte sigaretten met minstens 50 procent te verminderen tegen het einde van de eerste vier weken van de behandeling, gevolgd door een verdere vermindering van 50 procent vanaf week vier tot week acht van de behandeling, met als doel volledige onthouding tegen week 12. Na de aanvankelijke verminderingsfase van 12 weken vervolgden de patiënten de behandeling gedurende 12 aanvullende weken. Patiënten die met varenicline werden behandeld hadden een significant hogere Continuous Abstinence Rate in vergelijking met placebo; de belangrijkste resultaten worden samengevat in de onderstaande tabel:

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met varenicline versus placebo

	Varenicline n=760	Placebo n=750	Odds ratio (95% BI), p-waarde
CA* wk 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* wk 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

*CA: Continuous Abstinence Rate

In dit onderzoek was het veiligheidsprofiel van varenicline consistent met dat uit pre-marketingonderzoeken.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen
Varenicline werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (anders dan, of naast, hypertensie), waarvan de diagnose meer dan 2 maanden geleden was gesteld. Patiënten werden gerandomiseerd naar varenicline 1 mg tweemaal daags (n=353) of placebo (n=350) gedurende 12 weken en werden vervolgens nog 40 weken na de behandeling gevolgd. De CQR na 4 weken voor varenicline en placebo was respectievelijk 47,3% en 14,3% en het CA-percentage (week 9 t/m 52) was 19,8% (varenicline) versus 7,4% (placebo).

Overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen werden door een geblindeerd comité beoordeeld. De volgende beoordeelde voorvallen deden zich met een frequentie van ≥ 1% voor in een van beide behandelgroepen tijdens de behandeling (of in de periode van 30 dagen na de behandeling): niet-fataal myocardinfarct (1,1% versus 0,3% voor respectievelijk varenicline en placebo) en ziekenhuisopname voor angina pectoris (0,6% versus 1,1%). Tijdens de follow-up tot 52 weken zonder behandeling bestonden de beoordeelde voorvallen onder andere uit noodzaak tot coronaire revascularisatie (2,0% versus 0,6%), ziekenhuisopname voor angina pectoris (1,7% versus 1,1%) en een nieuwe diagnose van perifere vaatziekte (PVZ) of opname voor een PVZ-ingreep (1,4% versus 0,6%). Een aantal patiënten bij wie coronaire revascularisatie nodig was, onderging de ingreep als onderdeel van de behandeling van een niet-fataal myocardinfarct en ziekenhuisopname voor angina pectoris. 0,3% van de patiënten in de varenicline-groep en 0,6% van de patiënten in de placebogroep overleed als gevolg van een cardiovasculaire aandoening tijdens het onderzoek van 52 weken.

Een meta-analyse van 15 klinische onderzoeken, met een behandelduur van ≥ 12 weken over 7002 patiënten (4190 varenicline, 2812 placebo), werd uitgevoerd om de cardiovasculaire veiligheid van varenicline op systematische wijze vast te stellen. Het onderzoek onder patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte zoals hierboven beschreven werd opgenomen in de meta-analyse.

De belangrijkste analyse van cardiovasculaire veiligheid had betrekking op het optreden en de timing van een samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (Major Adverse Cardiovascular Events: MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte. De voorvallen die zijn opgenomen in het eindpunt, werden beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke commissie. In totaal deed zich maar een klein aantal MACE voor tijdens de behandeling in de onderzoeken die zijn opgenomen in de meta-analyse (varenicline 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Daarnaast trad een klein aantal MACE tot 30 dagen na de behandeling op (varenicline 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

De meta-analyse heeft uitgewezen dat blootstelling aan varenicline leidde tot een hazard ratio van 2,83 voor MACE (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,76 tot 10,55; p=0,12) voor patiënten gedurende de behandeling en 1,95 voor MACE (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,79 tot 4,82; p=0,15) voor patiënten tot 30 dagen na behandeling. Dit is equivalent aan een geschatte toename van 6,5 MACE en 6,3 MACE per 1000 patiëntenjaren naargelang de blootstelling. De hazard ratio voor MACE was hoger bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren die roken dan bij patiënten zonder cardiovasculaire risicofactoren die roken. De meta-analyse leverde voor mortaliteit door alle oorzaken (varenicline 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) en cardiovasculaire mortaliteit (varenicline 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) in de varenicline-armen percentages op die vergelijkbaar waren met die van de placebo-armen.

Onderzoek ter beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening
De cardiovasculaire (CV) veiligheid van varenicline werd beoordeeld in het onderzoek bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening (hoofdonderzoek; zie rubriek 5.1 – *Neuropsychiatrische veiligheid*) en in het extensieonderzoek zonder behandeling, het onderzoek ter beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid, waarin 4595 van de 6293 proefpersonen die het hoofdonderzoek hadden voltooid werden opgenomen (N=8058) en werden gevolgd tot en met week 52. Van alle in het hoofdonderzoek behandelde proefpersonen, hadden er 1749 (21,7%) een matig CV risico en 644 (8,0%) een hoog CV risico, zoals vastgesteld aan de hand van de Framingham- score.

Het primaire CV eindpunt was de tijd tot ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (Major Adverse Cardiovascular Events: MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte tijdens de behandeling. Overlijden en cardiovasculaire voorvallen werden beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke commissie.

In de volgende tabel wordt de incidentie van MACE en hazard ratio's versus placebo weergegeven voor alle behandelgroepen tijdens de behandeling en cumulatief voor behandeling plus 30 dagen en tot en met het einde van het onderzoek.

	Varenicline N=2016	**Bupropion N=2006**	**NRT N=2022**	**Placebo N=2014**
Tijdens de behandeling				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (95% BI) vs. placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Tijdens de behandeling plus 30 dagen				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (95% BI) vs. placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Tot het einde van het onderzoek				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (95% BI) vs. placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Het gebruik van varenicline, bupropion en NRT is niet in verband gebracht met een verhoogd risico op

cardiovasculaire bijwerkingen in vergelijking met placebo bij rokers die gedurende maximaal 12 weken werden behandeld en tot 1 jaar na de behandeling werden gevolgd, hoewel vanwege het relatief lage aantal voorvallen in het algemeen, een verband niet helemaal kan worden uitgesloten.

Patiënten met milde tot matige chronisch obstructieve longziekte (COPD)
De werkzaamheid en veiligheid van varenicline (1 mg tweemaal daags) voor het stoppen met roken bij patiënten met milde tot matige COPD zijn aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studie. Tijdens deze studie die 52 weken duurde, werden patiënten gedurende 12 weken behandeld, gevolgd door een follow-up fase van 40 weken zonder behandeling. Het primaire eindpunt van de studie was de CO-bevestigde, over 4 weken gemeten Continuous Quit Rate (4W-CQR) van week 9 tot en met week 12 en een belangrijk secundair eindpunt was de Continuous Abstinence (CA) van week 9 tot en met week 52. Het veiligheidsprofiel van varenicline, waaronder pulmonale veiligheid, was vergelijkbaar met hetgeen gemeld was in ander onderzoek onder de algemene populatie. De resultaten voor de 4W-CQR (week 9 tot en met 12) en CA percentage (week 9 tot en met 52) zijn weergegeven in de volgende tabel:

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

Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis
De werkzaamheid van varenicline werd bevestigd in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 525 proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstige depressie in de afgelopen 2 jaar of momenteel onder stabiele behandeling. Het onthoudingspercentage in deze populatie was gelijk aan wat gerapporteerd is voor de algemene populatie. Het percentage continue onthouding tussen week 9 en 12 was 35,9% in de varenicline behandelgroep versus 15,6% in de placebo groep (OR 3,35 (95% BI 2,16 – 5,21)) en tussen week 9 en 52 was dit respectievelijk 20,3% versus 10,4% (OR 2,36 (95% BI 1,40 – 3,98)). De vaakst optredende bijwerkingen (≥ 10%) bij proefpersonen die varenicline gebruikten, waren misselijkheid (27,0% vs. 10,4% op placebo), hoofdpijn (16,8% vs. 11,2%), abnormale dromen (11,3% vs. 8,2%), slapeloosheid (10,9% vs. 4,8%) en geïrriteerdheid (10,9% vs. 8,2%). Psychiatrische testresultaten toonden geen verschillen aan tussen de varenicline- en de placebogroep en toonden in beide behandelgroepen geen totale verslechtering aan van de depressie, of andere psychiatrische symptomen tijdens het onderzoek.

Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis
De veiligheid en verdraagbaarheid van varenicline werden beoordeeld in een dubbelblind onderzoek met 128 rokers met stabiele schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis die antipsychotica gebruikten, gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar varenicline (1 mg tweemaal daags) of placebo gedurende 12 weken met een follow-upperiode zonder geneesmiddel van 12 weken.

De meest gemelde bijwerkingen bij proefpersonen die varenicline gebruikten, waren misselijkheid (23,8% versus 14,0% voor placebo), hoofdpijn (10,7% versus 18,6% voor placebo) en braken (10,7% versus 9,3% voor placebo). Voor de gemelde neuropsychiatrische bijwerkingen was slapeloosheid de enige bijwerking die werd gemeld in beide behandelgroepen door ≥ 5% van de proefpersonen en waarvan de frequentie in de vareniclinegroep hoger was dan in de placebogroep (9,5% versus 4,7%).

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapiramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis van de behandeling). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandelfase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage

lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis.

Onderzoek naar de neuropsychiatrische veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening
Varenicline werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzaam geneesmiddel en placebo gecontroleerd onderzoek met proefpersonen met een voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening (psychiatrische cohort, N=4074) en proefpersonen zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening (niet-psychiatrische cohort, N=3984). Proefpersonen in de leeftijd van 18-75 jaar, die 10 of meer sigaretten per dag rookten, werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1:1 naar varenicline 1 mg tweemaal daags, bupropion met verlengde afgifte 150 mg tweemaal daags, een nicotinevervangende pleister (NRT) 21 mg/dag met afbouw of placebo gedurende een behandelperiode van 12 weken. Daarna werden ze na de behandeling nog eens 12 weken gevolgd.

Het primaire veiligheidseindpunt was een samenstelling van de volgende neuropsychiatrische (NPS) voorvallen: ernstige voorvallen van angst, depressie, zich abnormaal voelen, of vijandigheid, en/of matige of ernstige voorvallen van agitatie, agressie, wanen, hallucinaties, moordgedachten, manie, paniek, paranoia, psychose, zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag of geslaagde zelfmoord.

In de volgende tabel worden de resultaten voor het samengestelde primaire eindpunt van ongewenste NPS voorvallen per behandelgroep weergegeven en de risicoverschillen (risk differences, RD's) (95% BI) vs. placebo in de **niet-psychiatrische cohort**.

Daarnaast wordt in de tabel de subset van het samengestelde eindpunt van ongewenste NPS voorvallen (adverse events, AE's) van ernstige intensiteit vermeld:

	Niet-psychiatrische cohort N = 3984			
	Varenicline	**Bupropion**	**NRT**	**Placebo**
Aantal behandelde patiënten	990	989	1006	999
Samengesteld primair eindpunt van NPS AE's, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (95% BI) vs. placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Samengesteld eindpunt van NPS AE's van ernstige intensiteit n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE, adverse event (ongewenst voorval); NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

De percentages voorvallen van het samengestelde eindpunt die voorkwamen, waren in alle behandelgroepen laag en waren voor elke van de actieve behandelingen vergelijkbaar of lager dan placebo. Het gebruik van varenicline, bupropion en NRT in de niet-psychiatrische cohort ging niet gepaard met een significant verhoogd risico op ongewenste NPS voorvallen van het samengestelde primaire eindpunt, in vergelijking met placebo (95% BI's waren lager dan of gelijk aan nul).

Het percentage proefpersonen met zelfmoordgedachten en/of –gedrag, gebaseerd op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), was vergelijkbaar in de vareniclinegroep en de placebogroep gedurende de behandeling en in de follow-up zonder behandeling, zoals weergegeven in de volgende tabel:

	Niet-psychiatrische cohort N = 3984			
	Varenicline **N = 990 n (%)**	**Bupropion** **N = 989 n (%)**	**NRT** **N = 1006 n (%)**	**Placebo** **N = 999 n (%)**
Tijdens de behandeling				
Beoordeeld aantal	988	983	996	995
Zelfmoordgedrag en/of –gedachten	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Zelfmoordgedrag	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Zelfmoordgedachten	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Tijdens de follow-up				
Beoordeeld aantal	807	816	800	805
Zelfmoordgedrag en/of –gedachten	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Zelfmoordgedrag	0	1 (0,1)	0	0
Zelfmoordgedachten	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

Er was één geslaagde zelfmoord tijdens de behandeling bij een proefpersoon behandeld met placebo in de niet-psychiatrische cohort.

In de volgende tabel worden de percentages voor het samengestelde primaire eindpunt van ongewenste NPS voorvallen weergegeven per behandelgroep en de RD's (95% BI) vs. placebo in de **psychiatrische cohort**. De aparte onderdelen van het eindpunt worden ook weergegeven.

Daarnaast wordt in de tabel de subset van het samengestelde eindpunt van ongewenste NPS voorvallen (adverse events, AE's) van ernstige intensiteit vermeld:

	Psychiatrische cohort N = 4074			
	Varenicline	**Bupropion**	**NRT**	**Placebo**
Aantal behandelde patiënten	1026	1017	1016	1015
Samengesteld primair eindpunt van NPS AE's, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
RD (95% BI) vs. placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Onderdelen van primair eindpunt van NPS AE's, n (%):				
Angst[a] Depressie[a]	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Zich abnormaal voelen[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Vijandigheid[a]	0	1 (0,1)	0	0
Agitatie[b]	0	0	0	0
Agressie[b]	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Wanen[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Hallucinaties[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)

Moordgedachten[b]	0	0	0	0
Manie[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniek[b] Paranoia[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Psychose[b]	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Zelfmoordgedrag[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Zelfmoordgedachten[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Geslaagde zelfmoord[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
	0	0	0	0
Samengesteld eindpunt van NPS AE's van ernstige intensiteit n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE, adverse event (ongewenst voorval); [a]Graad = ernstige intensiteit; [b]Graad = matige en ernstige intensiteit; NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

Er werden meer voorvallen gemeld bij patiënten in de psychiatrische cohort in elke behandelgroep dan in de niet-psychiatrische cohort en de incidentie van voorvallen van het samengestelde eindpunt was hoger voor elk van de actieve behandelingen, dan voor placebo. Het gebruik van varenicline, bupropion en NRT in de psychiatrische cohort ging in vergelijking met placebo echter niet gepaard met een significant verhoogd risico op ongewenste NPS voorvallen van het samengestelde primaire eindpunt (95% BI's inclusief nul).

In de psychiatrische cohort was het percentage proefpersonen met zelfmoordgedachten en/of - gedrag, gebaseerd op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), in de vareniclinegroep en de placebogroep vergelijkbaar gedurende de behandeling en in de follow-up zonder behandeling, zoals weergegeven in de volgende tabel:

	Psychiatrische cohort N = 4074			
	Varenicline N = 1026 n (%)	**Bupropion N = 1017 n (%)**	**NRT N = 1016 n (%)**	**Placebo N = 1015 n (%)**
Tijdens de behandeling				
Beoordeeld aantal	1017	1012	1006	1006
Zelfmoordgedrag en/of –gedachten	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Zelfmoordgedrag	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Zelfmoordgedachten	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Tijdens de follow up				
Beoordeeld aantal	833	836	824	791
Zelfmoordgedrag en/of –gedachten	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Zelfmoordgedrag	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Zelfmoordgedachten	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister) Er werden geen

geslaagde zelfmoorden gemeld in de psychiatrische cohort.

De vaakst gemelde ongewenste voorvallen bij proefpersonen die in dit onderzoek met varenicline werden behandeld, waren vergelijkbaar met de voorvallen die werden waargenomen in premarketingonderzoeken.

In beide cohorten werd voor proefpersonen behandeld met varenicline een statistisch superieure CO-bevestigde onthouding aangetoond gedurende week 9 tot en met week 12 en week 9 tot en met week 24 vergeleken met proefpersonen behandeld met bupropion, nicotinepleister en placebo (zie onderstaande tabel).

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden samengevat in de volgende tabel:

	Niet-psychiatrische cohort	Psychiatrische cohort
CA 9-12 n/N (%)		
Varenicline	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Vergelijkingen tussen behandelingen: odds ratio (95% BI), p-waarde		
Varenicline vs. placebo	4,00 (3,20; 5,00); P < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11); P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80; 2,85); P < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39); P < 0,0001
NRT vs. Placebo	2,30 (1,83; 2,90); P < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55); P < 0,0001
Varenicline vs. bupropion	1,77 (1,46; 2,14); P < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14); P < 0,0001
Varenicline vs. NRT	1,74 (1,43; 2,10); P < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99); P < 0,0001
CA 9-24 n/N (%)		
Varenicline	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Vergelijkingen tussen behandelingen: odds ratio (95% BI), p-waarde		
Varenicline vs. placebo	2,99 (2,33; 3,83); P < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29); P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54; 2,59); P < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36); P < 0,0001
NRT vs. Placebo	1,96 (1,51; 2,54); P < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20); P = 0,0007
Varenicline vs. bupropion	1,49 (1,20; 1,85); P = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79); P = 0,0047
Varenicline vs. NRT	1,52 (1,23; 1,89); P = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93); P = 0,0008

CA = continuous abstinence rate (percentage continue onthouding); BI = betrouwbaarheidsinterval; NRT = Nicotine replacement therapy (nicotinevervangende pleister)

Meta-analyses en observationele onderzoeken naar de neuropsychiatrische veiligheid
Analyses van klinische onderzoeksgegevens leverden geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen met varenicline in vergelijking met placebo. Daarnaast leverden onafhankelijke observationele studies geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen bij patiënten die behandeld werden met varenicline in vergelijking met patiënten aan wie een nicotinevervangingstherapie (NRT) of bupropion was voorgeschreven.

Staken van de behandeling
Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling wegens ongewenste voorvallen, bedroeg 11,4% voor varenicline, vergeleken met 9,7% bij patiënten die een placebo kregen. In deze groep waren de percentages voor de meest voorkomende ongewenste voorvallen die leidden tot stopzetten van de behandeling bij patiënten die behandeld werden met varenicline de volgende: misselijkheid (2,7% vs. 0,6% bij placebo), hoofdpijn (0,6% vs. 1,0% bij placebo), slapeloosheid (1,3% vs. 1,2% bij placebo) en abnormale dromen (0,2% vs. 0,2% bij placebo).

Analyses van klinische onderzoeken
Een meta-analyse van 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij 1907 patiënten (1130 varenicline, 777 placebo) werd uitgevoerd ter beoordeling van zelfmoordgedachten en -gedrag zoals vermeld op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Deze meta-analyse omvatte één onderzoek (n=127) bij patiënten met een voorgeschiedenis van schizofrenie of schizoaffectieve stoornis en een ander onderzoek (n=525) bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie. De resultaten toonden geen toename van de incidentie van zelfmoordgedachten en/of - gedrag bij patiënten die behandeld werden met varenicline in vergelijking met patiënten die behandeld werden met placebo, zoals blijkt uit onderstaande tabel. Van de 55 patiënten die melding maakten van zelfmoordgedachten of -gedrag, waren 48 (24 varenicline, 24 placebo) afkomstig uit de twee onderzoeken bij patiënten met een voorgeschiedenis van schizofrenie/schizoaffectieve stoornis, of

depressie. Slechts een paar patiënten uit de andere drie onderzoeken rapporteerden deze voorvallen (4 varenicline, 3 placebo).

Aantal patiënten en risicoratio voor zelfmoordgedachten en/of -gedrag vermeld op de C-SSRS uit een meta-analyse van 5 klinische onderzoeken die varenicline met placebo vergeleken:

	Varenicline (n=1130)	**Placebo** (n=777)
Patiënten met zelfmoordgedachten en/of -gedrag* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patiëntjaren van blootstelling	325	217
risicoratio # (RR; 95% BI)	0,79 (0,46, 1,36)	

* Waarvan één patiënt in elke behandelarm suïcidaal gedrag rapporteerde
** Patiënten met voorvallen tot 30 dagen na behandeling; % niet gewogen door onderzoek # RR van voorvallen per 100 patiëntjaren

Een meta-analyse van 18 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken werd uitgevoerd ter beoordeling van de neuropsychiatrische veiligheid van varenicline. Deze onderzoeken omvatten de 5 hierboven beschreven onderzoeken waarbij C-SSRS werd gebruikt, en een totaal aantal van 8521 patiënten (5072 varenicline, 3449 placebo), van wie enkelen met psychiatrische aandoeningen. De resultaten toonden bij patiënten behandeld met varenicline in vergelijking met patiënten behandeld met placebo een vergelijkbare incidentie van gecombineerde neuropsychiatrische bijwerkingen, anders dan slaapstoornissen, met een risicoratio (RR) van 1,01 (95% BI: 0.89-1,15). Verzamelde gegevens uit deze 18 onderzoeken toonden een vergelijkbaar incidentiepercentage van individuele categorieën van psychiatrische voorvallen bij patiënten behandeld met varenicline in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. De onderstaande tabel beschrijft de meest frequent (≥ 1%) gemelde categorieën van bijwerkingen met betrekking tot psychiatrische veiligheid anders dan slaapstoornissen en -afwijkingen.

Psychiatrische bijwerkingen die voorkwamen bij ≥ 1% van de patiënten uit verzamelde gegevens van 18 klinische onderzoeken:

	Varenicline (n=5072)	**Placebo** (n=3449)
Angststoornissen en –symptomen	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressieve stemmingsstoornissen en –afwijkingen	179 (3,5)	108 (3,1)
Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEG = Niet elders geclassificeerd
Aantallen (percentages) corresponderen met het aantal patiënten dat het voorval heeft gemeld

Observationele studies

Vier observationele studies, elk met 10.000 tot 30.000 gebruikers van varenicline in de aangepaste analyses, vergeleken het risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen, waaronder neuropsychiatrische hospitalisaties en fatale en niet-fatale automutilaties, bij patiënten behandeld met varenicline versus patiënten aan wie NRT of bupropion was voorgeschreven. Alle studies waren retrospectieve cohortonderzoeken en betroffen patiënten met en zonder een psychiatrische voorgeschiedenis. Alle studies gebruikten statistische methoden om te controleren op verstorende factoren, waaronder preferentieel voorschrijven van varenicline aan gezondere patiënten, hoewel de mogelijkheid van resterende verstoring bestaat.

In twee studies werd geen verschil aangetoond in het risico op neuropsychiatrische hospitalisaties tussen gebruikers van varenicline en de nicotinepatch (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,56-2,34 in de eerste studie, en 0,76; 95% BI: 0,40-1,46 in de tweede studie). De mogelijkheid om verschillen in deze twee studies aan te tonen was beperkt. De derde studie toonde geen verschil in risico op psychiatrische bijwerkingen gediagnosticeerd tijdens een bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp of een ziekenhuisopname tussen gebruikers van varenicline en bupropion (HR 0,85; 95% BI: 0,55-1,30). Gebaseerd op postmarketingmeldingen wordt bupropion mogelijk geassocieerd met neuropsychiatrische bijwerkingen.

De vierde studie toonde geen hoger risico op fatale en niet-fatale zelfmutilatie aan (HR van 0,88; 95% BI: 0,52-1,49) bij patiënten aan wie varenicline was voorgeschreven in vergelijking met patiënten aan wie NRT was voorgeschreven. Het optreden van gedetecteerde zelfmoord was zeldzaam gedurende de drie maanden na het begin van behandeling met een geneesmiddel (twee gevallen bij 31.260 gebruikers van varenicline en zes gevallen bij 81.545 gebruikers van NRT).

Zwangerschap cohortonderzoek

Een populatiecohortonderzoek vergeleek zuigelingen die werden blootgesteld aan varenicline *in utero* (N=335) met zuigelingen van moeders die rookten tijdens de zwangerschap (N=78.412) en zuigelingen van niet-rokende moeders (N=806.438). In dit onderzoek hadden zuigelingen die werden blootgesteld aan varenicline *in utero* in vergelijking met zuigelingen van moeders die rookten tijdens de zwangerschap lagere percentages congenitale misvormingen (3,6% vs. 4,3%), doodgeboorte (0,3% vs. 0,5%), premature geboorte (7,5% vs. 7,9%), klein voor de zwangerschapsduur (12,5% vs. 17,1%) en voortijdige vliesbreuk (3,6% vs. 5,4%).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 312 patiënten in de leeftijd van 12 tot 19 jaar, die gedurende de 30 dagen voorafgaand aan werving gemiddeld minimaal 5 sigaretten per dag rookten, en een score van minimaal 4 hadden op de schaal van de Fagerström-test voor nicotineafhankelijkheid.
Patiënten werden gestratificeerd per leeftijdsgroep (leeftijd 12-16 jaar en leeftijd 17-19 jaar) en per lichaamsgewicht (≤ 55 kg en > 55 kg). Na een twee weken durende titratie kregen patiënten die waren gerandomiseerd naar varenicline en een lichaamsgewicht > 55 kg hadden, tweemaal daags 1 mg (hogedosisgroep) of tweemaal daags 0,5 mg (lagedosisgroep), terwijl patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 55 kg tweemaal daags 0,5 mg (hogedosisgroep) of eenmaal daags 0,5 mg (lagedosisgroep) kregen. Patiënten werden gedurende 12 weken behandeld, waarna een periode van 40 weken zonder behandeling volgde. Daarnaast kregen zij gedurende het gehele onderzoek op hun leeftijd afgestemde begeleiding.

De volgende tabel uit het hierboven beschreven onderzoek met kinderen toont een vergelijking van het abstinentiepercentage (CAR, *continuous abstinence rate*) in week 9-12, bevestigd met urine- cotininetest, voor de volledige analyseset van de totale onderzoekspopulatie en van de populatie van 12-17 jaar oud.

CAR 9-12 (%)	**Totaal n/N (%)**	**12-17-jarigen n/N (%)**
Hoge dosis varenicline	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Lage dosis varenicline	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Placebo	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Vergelijkingen van behandelingen	**Odds ratio in CAR 9-12 (95% BI) [p-waarde]**	
Hoge dosis varenicline vs placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Lage dosis varenicline vs placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

** Deze p-waarde wordt niet als statistisch significant beschouwd. De vooraf gespecificeerde statistische testprocedures stopten de tests nadat de vergelijking van de behandeling met een hoge dosis varenicline vs placebo in het totale onderzoek geen statistische significantie bereikte.*

BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal gerandomiseerde proefpersonen; n=het aantal proefpersonen dat bij elk bezoek van week 9 t/m 12 meldde dat ze niet hadden gerookt en geen andere nicotinebevattende producten hadden gebruikt sinds het laatste bezoek of contact (op de lijst nicotinegebruik), en van wie bij alle bezoeken met urine-cotininetests werd bevestigd dat ze echt gestopt waren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Maximale plasmaconcentraties van varenicline doen zich normaliter voor binnen 3-4 uur na orale toediening. Na de toediening van meervoudige orale doses aan gezonde vrijwilligers werden binnen 4 dagen steady-state omstandigheden bereikt. Absorptie is vrijwel compleet na orale toediening en de systemische beschikbaarheid is hoog. Orale biologische beschikbaarheid van varenicline wordt niet beïnvloed door voedsel of het tijdstip van toediening.

Distributie

Varenicline wordt gedistribueerd in de weefsels, inclusief de hersenen. Het schijnbare distributievolume bedroeg gemiddeld 415 liter (%CV=50) in de steady state. De plasma-eiwitbinding van varenicline is laag (≤ 20%) en onafhankelijk van zowel leeftijd als nierfunctie. Bij knaagdieren gaat varenicline over in de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk.

Biotransformatie

Varenicline ondergaat een minimaal metabolisme, waarbij 92% onveranderd uitgescheiden wordt in de urine en minder dan 10% uitgescheiden als metabolieten. Kleinere metabolieten in de urine zijn varenicline N-carbamoylglucuronide en hydroxyvarenicline. In de circulatie vertegenwoordigt varenicline 91% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal. Kleinere metabolieten in de circulatie zijn varenicline N-carbamoylglucuronide en N-glucosylvarenicline.

In vitro studies tonen aan dat varenicline de cytochroom P450 enzymen niet inhibeert (IC50 > 6400 ng/ml). De P450 enzymen die getest werden voor inhibitie waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 2D6, 2E1 en 3A4/5. Tevens blijkt dat varenicline *in vitro* in humane hepatocyten de werking van de cytochroom P450 enzymen 1A2 en 3A4 niet induceert. Daarom is het onwaarschijnlijk dat varenicline de farmacokinetiek zal wijzigen van verbindingen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door de cytochroom P450 enzymen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van varenicline is ongeveer 24 uur. Renale eliminatie van varenicline vindt voornamelijk plaats door middel van glomerulaire filtratie samen met actieve tubulaire secretie via de Organic Cationic Transporter, OCT2 (zie rubriek 4.5).

Lineariteit/non-lineariteit

Varenicline vertoont lineaire kinetiek wanneer het wordt gegeven als enkele (0,1 tot 3 mg) of herhaalde (1 tot 3 mg/dag) dosis.

Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van varenicline met betrekking tot leeftijd, ras, geslacht, rookstatus of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, zoals wordt aangetoond in specifieke farmacokinetische onderzoeken en in farmacokinetische populatieanalyses.

Leverfunctiestoornis
Doordat significant levermetabolisme afwezig is, zou de farmacokinetiek van varenicline niet beïnvloed moeten worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis
De farmacokinetiek van varenicline was onveranderd bij proefpersonen met lichte nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring > 50 ml/min en ≤ 80 ml/min). Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min en ≤ 50 ml/min) was de

blootstelling aan varenicline 1,5 keer zo groot in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (geschatte creatinineklaring > 80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 2,1 keer zo groot. Bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) werd varenicline efficiënt verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.2).

Ouderen
De farmacokinetiek van varenicline bij oudere patiënten met een normale nierfunctie (leeftijd 65-75 jaar) is gelijk aan die bij jonge volwassen patiënten (zie rubriek 4.2). Voor oudere patiënten met een verminderde nierfunctie, zie rubriek 4.2.

Pediatrische patiënten
De enkele en meervoudige-doses farmacokinetiek van varenicline zijn onderzocht bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar en waren ongeveer dosisproportioneel tussen de bestudeerde dagelijkse doses van 0,5 mg tot 2 mg. Steady-state systemische blootstelling bij adolescenten met een lichaamsgewicht > 55 kg, zoals beoordeeld aan de hand van de AUC (0-24), was vergelijkbaar met die, zoals waargenomen met dezelfde doses bij de volwassen populatie. Wanneer 0,5 mg tweemaal daags werd gegeven, was de steady-state dagelijkse blootstelling van varenicline bij adolescente patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 55 kg, gemiddeld genomen hoger (met ongeveer 40%) vergeleken met die, zoals waargenomen bij de volwassen populatie. Varenicline wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, omdat de werkzaamheid in deze populatie niet werd aangetoond (zie rubriek 4.2 en 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij mannelijke ratten waaraan gedurende 2 jaar varenicline werd toegediend, was er een dosisgerelateerde toename van de incidentie van hibernoom (tumor van bruin vetweefsel). Bij de jongen van zwangere ratten behandeld met varenicline was er afname van de fertiliteit en toename van de schrikreacties op geluiden (zie rubriek 4.6). Deze effecten werden alleen waargenomen bij blootstellingen die beschouwd worden als veel hoger dan de maximale blootstelling bij de mens, hetgeen op weinig belang voor het klinisch gebruik wijst. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat varenicline versterkende eigenschappen heeft, ofschoon minder sterk dan nicotine. Bij klinische studies in mensen vertoonde varenicline een laag potentieel tot misbruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<u>Tabletkern</u>
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel, voorverstijfseld (maïszetmeel)
Magnesiumstearaat (E470b)
Propylgallaat (E310)
Citroenzuur (E330)

<u>Filmomhulling 0,5 mg tablet</u>
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)

<u>Filmomhulling 1 mg tablet</u>
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Startbehandelingsverpakking

PVC/PE/PVdC-Alu blisterverpakking

Verpakking van 25 filmomhulde tabletten:

Elke verpakking bevat 25 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van twee weken met 11 filmomhulde tabletten van Byteqi 0,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van Byteqi 1 mg.

Verpakking van 53 filmomhulde tabletten:

Elke verpakking bevat 53 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van vier weken met 11 filmomhulde tabletten van Byteqi 0,5 mg en 42 filmomhulde tabletten van Byteqi 1 mg.

Verpakking van 165 filmomhulde tabletten:

Elke verpakking bevat 165 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van acht weken met 11 filmomhulde tabletten van Byteqi 0,5 mg en 154 filmomhulde tabletten van Byteqi 1 mg.

PVC/PE/PVdC-Alu geperforeerde eenheidsafleververpakking

Elke verpakking bevat 165 x 1 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van acht weken met 11 x 1 filmomhulde tabletten van Byteqi 0,5 mg en 154 x 1 filmomhulde tabletten van Byteqi 1 mg.

Onderhoudsverpakking

PVC/PE/PVdC-Alu blisterverpakking met 28 of 56 filmomhulde tabletten of PVC/PE/PVdC-Alu geperforeerde eenheidsafleververpakking met 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten van Byteqi 0,5 mg.

PVC/PE/PVdC-Alu blisterverpakking met 28, 56, 112, 140 of 168 filmomhulde tabletten of PVC/PE/PVdC-Alu geperforeerde eenheidsafleververpakking met 28 x 1, 56 x 1 of 112 x 1 filmomhulde tabletten van Byteqi 1 mg.

HDPE-fles (met een sluiting van polypropyleen die moeilijk te openen is door kinderen)
- Fles van 56 x 0,5 mg filmomhulde tabletten
- Fles van 56 x 1 mg filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Strasse 23
40764 Langenfeld
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

0,5 mg: RVG 132196
1 mg: RVG 132197
0,5 + 1 mg: RVG 132198

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 27 mei 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu/.