

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten  
Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten  
Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat vareniclinetartraat equivalent aan 0,5 mg varenicline.  
Elke tablet bevat vareniclinetartraat equivalent aan 1 mg varenicline.  
Elke tablet bevat vareniclinetartraat equivalent aan 0,5 mg varenicline.  
Elke tablet bevat vareniclinetartraat equivalent aan 1 mg varenicline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met opdruk "C2" op de ene kant en glad aan de andere kant. De filmomhulde tabletten zijn 8,15 mm ± 0,2 mm lang en 4,15 mm ± 0,2 mm breed.

Lichtblauwe, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met opdruk "C1" op de ene kant en glad aan de andere kant. De filmomhulde tabletten zijn 10,15 mm ± 0,2 mm lang en 5,15 mm ± 0,2 mm breed.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met opdruk "C2" op de ene kant en glad aan de andere kant. De filmomhulde tabletten zijn 8,15 mm ± 0,2 mm lang en 4,15 mm ± 0,2 mm breed.

Lichtblauwe, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met opdruk "C1" op de ene kant en glad aan de andere kant. De filmomhulde tabletten zijn 10,15 mm ± 0,2 mm lang en 5,15 mm ± 0,2 mm breed.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Varenicline EG is geïndiceerd voor rookstop bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 1 mg varenicline tweemaal daags na een titratie van 1 week als volgt:

Dagen 1-3	0,5 mg eenmaal daags
Dagen 4-7	0,5 mg tweemaal daags
Dag 8 – Einde van de behandeling	1 mg tweemaal daags

De patiënt moet zelf een datum kiezen dat hij/zij stopt met roken. De inname van Varenicline EG begint gewoonlijk 1-2 weken vóór deze datum (zie rubriek 5.1). De patiënten moeten 12 weken lang behandeld worden met Varenicline EG.

Voor patiënten die er na 12 weken in geslaagd zijn om te stoppen, kan een aanvullende kuur van 12 weken behandeling met Varenicline EG 1 mg tweemaal daags overwogen worden om de rookstop vol te houden (zie rubriek 5.1).

Een geleidelijke rookstop met Varenicline EG moet overwogen worden voor patiënten die niet ineens kunnen of willen stoppen. De patiënten moeten minder gaan roken tijdens de eerste 12 weken van de behandeling en stoppen tegen het einde van die behandelingsperiode. De patiënten moeten dan Varenicline EG nog eens 12 weken blijven innemen tot in totaal 24 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen en die er niet in geslaagd zijn tijdens een eerdere behandeling met Varenicline EG, of die terugvallen na de behandeling, kunnen baat hebben bij een volgende poging om te stoppen met Varenicline EG (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten die de bijwerkingen van Varenicline EG niet verdragen, kan de dosis tijdelijk of permanent verlaagd worden naar 0,5 mg tweemaal daags.

Tijdens de rookstoptherapie kan het risico op terugval hoger zijn in de periode onmiddellijk na het einde van de behandeling. Bij patiënten met een hoog risico op terugval kan overwogen worden om de dosis af te bouwen (zie rubriek 4.4).

#### *Ouderen*

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). Omdat de kans op een verminderde nierfunctie hoger is bij bejaarde patiënten, moeten artsen overwegen om de nierstatus van een oudere patiënt te controleren.

#### *Nieraandoeningen*

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met licht (geschatte creatinineklaring > 50 ml/min en ≤ 80 ml/min) tot matig (geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min en ≤ 50 ml/min) nierfalen.

Voor patiënten met matig nierfalen die onverdraagbare bijwerkingen ondervinden, kan de dosering verlaagd worden tot 1 mg eenmaal daags.

Voor patiënten met ernstig nierfalen (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min), is de aanbevolen dosis van Varenicline EG 1 mg eenmaal daags. De toediening begint met 0,5 mg eenmaal daags voor de eerste 3 dagen en wordt verhoogd naar 1 mg eenmaal daags. Op basis van onvoldoende klinische ervaring met varenicline bij patiënten met een terminale nieraandoening is de behandeling niet aanbevolen voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.2).

#### *Leveraandoeningen*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Varenicline is niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten omdat de werkzaamheid in deze populatie niet is aangetoond (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### Wijze van toediening

Varenicline EG is voor oraal gebruik en de tabletten moeten heel doorgeslikt worden met water. Varenicline EG mag 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 als gevolg van het stoppen met roken, met of zonder behandeling met varenicline, kunnen de farmacokinetiek of farmacodynamiek van sommige geneesmiddelen veranderen. Daardoor kan een doseringsaanpassing vereist zijn (voorbeelden omvatten theofylline, warfarine en insuline). Aangezien roken CYP1A2 induceert, kan stoppen met roken leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van substraten van CYP1A2.

#### Neuropsychiatrische symptomen

Veranderingen in gedrag of denken, angst, psychose, stemmingswisselingen, agressief gedrag, depressie, suïcidale ideatie en gedrag, en zelfdodingspogingen werden in de ervaring na het in de handel brengen gemeld bij patiënten die probeerden te stoppen met roken met varenicline.

Een grootschalige gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve en placebocontrole werd verricht ter vergelijking van het risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen behandeld om te stoppen met roken met varenicline, bupropion, nicotinesubstitutie therapiepleister (NRT) of placebo. Het primaire veiligheidseindpunt was een samenstelling van neuropsychiatrische ongewenste voorvallen die werden gemeld na het in de handel brengen.

Het gebruik van varenicline bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen ging niet gepaard met een hoger risico op ernstige neuropsychiatrische ongewenste voorvallen in het samengestelde primaire eindpunt vergeleken met placebo (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen - Studie bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen).

Depressieve stemming, in zeldzame gevallen met suïcidale ideatie, en zelfdodingspogingen, kunnen een symptoom zijn van nicotine-onttrekking.

Clinici moeten letten op het mogelijke ontstaan van ernstige neuropsychiatrische symptomen bij patiënten die proberen te stoppen met roken met of zonder behandeling. Als ernstige neuropsychiatrische symptomen optreden tijdens de behandeling met varenicline, moeten de patiënten onmiddellijk stoppen met varenicline en contact opnemen met een beroepsbeoefenaar van de gezondheidszorg voor een revaluatie van de behandeling.

#### Voorgeschiedenis van psychische stoornissen

Stoppen met roken, met of zonder farmacotherapie, ging gepaard met een exacerbatie van onderliggende psychiatrische aandoeningen (bv. depressie).

Studies over rookstop met varenicline hebben gegevens opgeleverd bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen (zie rubriek 5.1).

In een klinische studie over rookstop werden er vaker neuropsychiatrische ongewenste voorvallen gemeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen dan bij die zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen, ongeacht de behandeling (zie rubriek 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen en de patiënten moeten daar advies over krijgen.

### Toevallen

In klinisch onderzoek en de ervaring na het in de handel brengen zijn er meldingen van toevallen bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van toevallen, behandeld met varenicline. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van varenicline bij patiënten met een anamnese van toevallen of andere aandoeningen die de toevalsgrens kunnen verlagen.

### Stopzetting van de behandeling

Na het einde van de behandeling ging de stopzetting van varenicline gepaard met een toename in prikkelbaarheid, drang om te roken, depressie, en/of slapeloosheid bij tot 3 % van de patiënten. De voorschrijvende arts moet de patiënt daarover informeren en de noodzaak van dosisafbouw overwegen.

### Cardiovasculaire bijwerkingen

Patiënten die varenicline gebruiken, moeten de instructie krijgen om hun arts op de hoogte te brengen van nieuwe of verergerde cardiovasculaire symptomen en onmiddellijk een arts raadplegen als ze tekenen en symptomen van myocardinfarct of beroerte gewaarworden (zie rubriek 5.1).

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem bij patiënten behandeld met varenicline. De klinische tekenen omvatten zwelling van het gezicht, mond (tong, lippen en tandvlees), hals (keel en larynx) en extremiteiten. Er waren zeldzame meldingen van levensbedreigend angio-oedeem dat dringend medische aandacht vereiste als gevolg van levensbedreigende luchtwegsymptomen. Patiënten die deze symptomen ondervinden, moeten onmiddellijk de behandeling met varenicline stopzetten en contact opnemen met een zorgverstreker.

### Huidreacties

Er zijn ook na het in de handel brengen meldingen geweest van zeldzame, maar ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme bij patiënten die varenicline gebruiken. Aangezien deze huidreacties levensbedreigend kunnen zijn, moeten patiënten de behandeling stopzetten bij de eerste tekenen van uitslag of huidreactie en onmiddellijk contact opnemen met een zorgverstreker.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van de kenmerken en klinische ervaring met varenicline tot op heden, heeft varenicline geen klinisch relevante geneesmiddelinteracties. Er is geen doseringsaanpassing aanbevolen voor varenicline of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in de lijst hieronder.

Uit in vitro onderzoeken blijkt dat het onwaarschijnlijk is dat varenicline de farmacokinetiek verandert van verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door enzymen van cytochroom P450.

Aangezien bovendien het metabolisme van varenicline minder dan 10 % voorstelt van de klaring, is het onwaarschijnlijk dat werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze een invloed hebben op het cytochroom P450-systeem de farmacokinetiek van varenicline veranderen (zie rubriek 5.2) en daarom hoeft de dosis van varenicline niet te worden aangepast.

In vitro onderzoeken tonen aan dat varenicline de humane niertransporteiwitten bij therapeutische concentraties niet inhiberen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de werkzame bestanddelen die door de nieren worden geklaard (zoals metformine - zie hieronder) worden beïnvloed door varenicline.

### Metformine

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

#### Cimetidine

Gelijktijdige toediening van cimetidine met varenicline verhoogde de systemische blootstelling van varenicline met 29 % als gevolg van een lagere nierklaring van varenicline. Er is geen doseringsaanpassing aanbevolen op basis van gelijktijdige toediening van cimetidine bij patiënten met een normale nierfunctie of bij patiënten met licht tot matig nierfalen. Bij patiënten met ernstig nierfalen moet gelijktijdig gebruik van cimetidine en varenicline vermeden worden.

#### Digoxine

Varenicline veranderde de evenwichtsfarmacokinetiek van digoxine niet.

#### Warfarine

Varenicline veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet. De prothrombintijd (INR) was niet aangedaan door varenicline. Stoppen met roken zelf kan veranderingen teweegbrengen in de farmacokinetiek van warfarine (zie rubriek 4.4).

#### Alcohol

Er zijn beperkte klinische gegevens over een mogelijke interactie tussen alcohol en varenicline. Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van versterkte intoxicatie-effecten van alcohol bij patiënten behandeld met varenicline. Er werd geen causaal verband vastgesteld tussen deze voorvallen en het gebruik van varenicline.

#### Gebruik met andere therapieën om te stoppen met roken

##### *Bupropion*

Varenicline veranderde de evenwichtsfarmacokinetiek van bupropion niet.

##### *Nicotinesubstitutie therapie (NRT)*

Wanneer varenicline en transdermaal NRT 12 dagen lang gelijktijdig werden toegediend aan rokers, was er een statistisch significante daling van de gemiddelde systolische bloeddruk (gemiddeld 2,6 mmHg) gemeten op de laatste dag van het onderzoek. In dit onderzoek was de incidentie van misselijkheid, hoofdpijn, braken, duizeligheid, dyspepsie en uitputting groter voor de combinatie dan voor NRT alleen.

De veiligheid en werkzaamheid van varenicline in combinatie met andere rookstoptherapieën werd niet bestudeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen wees niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit van varenicline (zie rubriek 5.1).

Onderzoek op dieren heeft aangetoond dat er een toxiciteit is voor de voortplanting (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel is het beter om het gebruik van varenicline tijdens de zwangerschap te vermijden (zie rubriek 5.1).

#### Borstvoeding

Het is onbekend of varenicline wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Experimenteel onderzoek bij dieren doet vermoeden dat varenicline wordt uitgescheiden in de moedermelk. De beslissing om borstvoeding of de behandeling met varenicline voort te zetten of te beëindigen moet rekening houden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de vareniclinebehandeling voor de vrouw.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van varenicline op de vruchtbaarheid.

Niet-klinische gegevens wezen niet op een gevaar voor mensen op basis van standaardstudies naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Varenicline kan een lichte of matige invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Varenicline kan duizeligheid, slaperigheid en voorbijgaand bewustzijnsverlies veroorzaken, en daarom kan het een invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Patiënten worden aangeraden geen voertuigen te besturen, complexe machines te bedienen of andere potentieel gevaarlijke activiteiten te verrichten, tot bekend is of dit geneesmiddel hun vermogen om deze activiteiten te verrichten, aantast.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Stoppen met roken met of zonder behandeling gaat gepaard met uiteenlopende symptomen. Bijvoorbeeld een dysforische of depressieve stemming; slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede; angst; concentratieproblemen; rusteloosheid; vertraagde hartslag; toegenomen eetlust of gewichtstoename werden gemeld bij patiënten die proberen te stoppen met roken. Er werd in de opzet of de analyse van de vareniclinestudies niet gepoogd om een onderscheid te maken tussen bijwerkingen van de behandeling met het experimentele geneesmiddel of van de onthouding van nicotine. De bijwerkingen zijn gebaseerd op de evaluatie van de gegevens uit studies in fase 2-3 voor het in de handel brengen en bijgewerkt met samengevoegde gegevens van 18 placebogecontroleerde onderzoeken voor en na het in de handel brengen, met ongeveer 5.000 patiënten behandeld met varenicline.

Bij patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 1 mg tweemaal daags na een initiële titratieperiode was misselijkheid (28,6 %) de vaakst gemelde bijwerking. In de meeste gevallen trad misselijkheid vroeg in de behandelingsperiode op, en deze was licht tot matig in ernst en leidde zelden tot stopzetting.

##### Samenvattende tabel van de bijwerkingen

In de tabel hieronder worden alle bijwerkingen met een incidentie groter dan bij placebo opgesomd naar systeem-/orgaanklassen en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) en vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	
Zeer vaak	Nasofaryngitis.
Vaak	Bronchitis, sinusitis.
Soms	Schimmelinfectie, virusinfectie.
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Zelden	Verlaagd aantal trombocyten.
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
Vaak	Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust.
Soms	Hyperglykemie.
Zelden	Diabetes mellitus, polydipsie.
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	

Zeer vaak	Abnormale dromen, slapeloosheid.
Soms	Suïcidale ideatie, agressie, panische reactie, abnormale gedachten, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie *, angst *, hallucinaties *, versterkt libido, verzwakt libido.
Zelden	Psychose, slaapwandelen, afwijkend gedrag, dysforie, bradyfrenie.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn.
Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, dysgeusie.
Soms	Insult, tremor, lusteloosheid, hypo-esthesie.
Zelden	Cerebrovasculaire accidenten, hypertonie, dysartrie, abnormale coördinatie, hypogeusie, verstoord circadiaan slaapritme.
Niet bekend	Voorbijgaand bewustzijnsverlies.
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	Conjunctivitis, oogpijn.
Zelden	Scotoom, sclerale verkleuring, mydriasis, fotofobie, myopie, versterkte traanvorming.
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Oorsuizen.
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Myocardinfarct, angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, verhoogde hartslag.
Zelden	Atriumfibrillatie, verlaging van het ST-segment op het elektrocardiogram, verminderde amplitude van de T-golf op het elektrocardiogram.
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Verhoogde bloeddruk, opvliegers.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Dyspneu, hoesten.
Soms	Ontsteking van de bovenste luchtwegen, luchtwegverstopping, dysfonie, allergische rinitis, keelirritatie, sinusverstopping, hoestsyndroom in de bovenste luchtwegen, rinoroe.
Zelden	Keelpijn, snurken.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid.
Vaak	Gastro-oesofageale refluxaandoening, braken, constipatie, diarree, opgeblazen buik, buikpijn, tandpijn, dyspepsie, winderigheid, droge mond.
Soms	Hematochezie, gastritis, verandering in stoelgangpatroon, oprispingen, afteuze stomatitis, pijnlijk tandvlees.
Zelden	Bloedbraken, abnormale feces, laagje op de tong.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Uitslag, jeuk.
Soms	Erytheem, acne, hyperhidrose, nachtelijk transpireren.
Zelden	Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom en

	erythema multiforme, angio-oedeem.
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Gewrichtspijn, myalgie, rugpijn.
Soms	Spierspasmen, musculoskelettaire pijn op de borst.
Zelden	Stijve gewrichten, costochondritis.
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>	
Soms	Pollakiurie, nachtelijk plassen.
Zelden	Glycosurie, polyurie.
<b><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></b>	
Soms	Menorragie.
Zelden	Vaginale vloed, seksuele disfunctie.
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Vaak	Pijn in de borstkas, vermoeidheid.
Soms	Ongemak in de borstkas, griepachtige aandoening, koorts, asthenie, malaise.
Zelden	Gevoel van koude, cyste.
<b><i>Onderzoeken</i></b>	
Vaak	Abnormale leverfunctietests.
Zelden	Abnormale zaadanalyse, verhoogde waarde voor C-reactief proteïne, verlaagde bloedcalciumwaarde.
* De frequenties worden geschat uit een observationele cohortstudie na het in de handel brengen	

#### 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:

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

#### **4.9 Overdosering**

Er werden geen gevallen van overdosering gemeld in de klinische studies voor het in de handel brengen.

In geval van overdosering moeten zo nodig de standaard ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

Varenicline bleek bij patiënten met terminale nieraandoening gedialyseerd te worden (zie rubriek 5.2). Er is echter geen ervaring met dialyse na een overdosering.

#### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen voor het zenuwstelsel; Geneesmiddelen gebruikt bij verslavende stoornissen; Geneesmiddelen gebruikt bij nicotineafhankelijkheid, ATC-code: N07BA03

### Werkingsmechanisme

Varenicline bindt met hoge affiniteit en selectiviteit aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotine-acetylcholinereceptoren, waar het werkt als een partiële agonist - een verbinding met zowel een agonistische activiteit, met lagere intrinsieke werkzaamheid dan nicotine, en een antagonistische activiteit in de aanwezigheid van nicotine.

Studies naar de elektrofysiologie in vitro en de neurochemie in vivo hebben aangetoond dat varenicline bindt aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotine-acetylcholinereceptoren en de receptorgemedieerde activiteit stimuleert, maar op een significant lager niveau dan nicotine. Nicotine bindt aan deze zelfde humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR-bindingslocatie waarvoor varenicline een hogere affiniteit heeft. Daarom kan varenicline het vermogen blokkeren van nicotine om de  $\alpha 4\beta 2$ -receptoren en het mesolimbische dopaminestelsel volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme aan de basis van de aanmoediging en beloning die men gewaarwordt bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt krachtiger aan het  $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ( $K_i=0,15$  nM) dan aan andere veelvoorkomende nicotinereceptoren ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i= 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3.400$  nM), of aan niet-nicotinereceptoren en transporters ( $K_i > 1$   $\mu$ M, behalve de 5-HT<sub>3</sub>-receptoren:  $K_i= 350$  nM).

### Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid van varenicline bij rookstop is een resultaat van de partiële agonistische activiteit van varenicline op de  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinereceptor, waar de binding voldoende effect produceert voor de verlichting van symptomen van hunkering en onttrekking (agonistische activiteit), en gelijktijdig een afname van de belonende en aanmoedigende effecten van roken door te voorkomen dat nicotine bindt aan  $\alpha 4\beta 2$ -receptoren (antagonistische activiteit).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rookstoptherapieën vertonen een hogere slaagkans bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken en die aanvullend advies en ondersteuning krijgen.

De werkzaamheid van varenicline voor rookstop werd aangetoond in 3 klinische studies bij chronische sigarettenrokers ( $\geq 10$  sigaretten per dag). Er kregen 2.619 patiënten varenicline 1 mg b.i.d. (getitreerd tijdens de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg b.i.d. (ook getitreerd) en 684 patiënten kregen placebo.

### *Vergelijkend klinisch onderzoek*

Twee identieke dubbelblinde klinische studies vergeleken prospectief de werkzaamheid van varenicline (1 mg tweemaal daags), bupropion met langdurige afgifte (150 mg tweemaal daags) en placebo voor de rookstop. In deze studies over 52 weken werden de patiënten 12 weken lang behandeld, gevolgd door een periode van 40 weken zonder behandeling.

Het primaire eindpunt van beide studies was het door koolstofmonoxide (CO) bevestigde stoppercentage gedurende 4 weken (4W-CQR) vanaf week 9 tot week 12. Het primaire eindpunt voor varenicline vertoonde statistische superioriteit ten opzichte van bupropion en placebo.

Na de 40 weken zonder behandeling was een secundair hoofdeindpunt voor beide studies het continue onthoudingspercentage (CA) in week 52. CA werd gedefinieerd als het percentage van alle behandelde patiënten die niet rookten (zelfs geen trekje aan een sigaret) vanaf week 9 tot week 52 en bij wie de uitgeademde CO niet  $> 10$  ppm uitkwam.

De waarden voor 4W-CQR (weken 9 t/m 12) en CA (weken 9 t/m 52) uit studies 1 en 2 zijn opgenomen in de volgende tabel:

	Studie 1 (n= 1.022)		Studie 2 (n= 1.023)	
	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 %
Kansverhouding (odds ratio) Varenicline t.o.v. placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Kansverhouding (odds ratio) Varenicline t.o.v. bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p<0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p<0,0062

#### *Door de patiënt gemelde hunkering, onttrekkings- en belonende effecten van roken*

In studies 1 en 2 waren tijdens de actieve behandeling de verschijnselen van hunkering en onttrekking significant minder bij patiënten gerandomiseerd naar varenicline in vergelijking met placebo. Varenicline verminderde ook significant de aanmoedigende effecten van roken die rookgedrag kunnen bestendigen bij patiënten die roken tijdens de behandeling ten opzichte van placebo. Het effect van varenicline op de effecten van hunkering, onttrekking en aanmoediging van roken werden niet gemeten tijdens de langetermijnopvolging zonder behandeling.

#### *Studie over het volhouden van onthouding*

De derde studie evalueerde het voordeel van nog eens 12 weken vareniclinetherapie op het volhouden van de onthouding. De patiënten kregen in dit onderzoek (n=1.927) openlijk varenicline 1 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. De patiënten die gestopt waren met roken na week 12 werden dan gerandomiseerd naar ofwel varenicline (1 mg tweemaal daags) ofwel placebo voor nog eens 12 weken voor de totale onderzoeksduur van 52 weken.

Het eindpunt van de primaire studie was het door CO bevestigde percentage continue onthouding na week 13 tot en met week 24 in de dubbelblinde behandelingsfase. Een secundair hoofdeindpunt was het percentage continue onthouding (CA) van week 13 tot en met week 52.

Dit onderzoek toonde het voordeel aan van een aanvullende behandeling van 12 weken met varenicline 1 mg tweemaal daags om de rookstop vol te houden t.o.v. placebo; de superioriteit t.o.v. placebo voor CA bleef behouden tot in week 52. De voornaamste resultaten worden samengevat in de volgende tabel:

#### **Percentage continue onthouding bij patiënten behandeld met varenicline t.o.v. placebo**

	Varenicline n=602	Placebo n=604	Verskil (95 % BI)	Kansverhouding (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: Percentage continue onthouding

Er is momenteel nog beperkte klinische ervaring met het gebruik van varenicline bij zwarte mensen voor de bepaling van de klinische werkzaamheid.

#### *Flexibele stopdatum tussen weken 1 en 5*

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werden geëvalueerd bij rokers die de flexibiliteit kregen om te stoppen tussen weken 1 en 5 van de behandeling. In deze studie van 24 weken werden patiënten 12 weken lang behandeld, gevolgd door een controleperiode van 12 weken zonder behandeling. De CQR na 4 weken (week 9-12) voor varenicline en placebo was respectievelijk 53,9 % en 19,4 % (verschil = 34,5 %, 95 % BI: 27,0 % -42,0 %), en de CA voor week 9-24 was 35,2 % (varenicline) t.o.v. 12,7 % (placebo) (verschil = 22,5 %, 95 % BI: 15,8 % - 29,1 %). Aan patiënten die geen streefdatum kunnen of willen bepalen om te stoppen binnen 1-2 weken, kan worden voorgesteld om de behandeling te beginnen en dan hun eigen stopdatum vast te leggen binnen 5 weken.

#### *Studie bij patiënten na herbehandeling met varenicline*

Varenicline werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 494 patiënten die al eerder hadden geprobeerd om te stoppen met roken met varenicline, en er ofwel niet in waren geslaagd, of waren hervallen na de behandeling. De patiënten die een zorgwekkend ongewenst voorval meemaakten tijdens een eerdere behandeling werden uitgesloten. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar varenicline 1 mg tweemaal daags (N=249) of placebo (N=245) voor 12 weken, en na de behandeling nog 40 weken opgevolgd. De patiënten in dit onderzoek hadden al eens eerder varenicline gebruikt om te stoppen met roken (voor een totale behandelingsduur van minstens twee weken), ten minste drie maanden vóór aanvang van de studie, en hadden ten minste vier weken gerookt.

De patiënten behandeld met varenicline hadden een superieur percentage van door CO bevestigde onthouding in de weken 9 t/m 12 en vanaf week 9 t/m 52 ten opzichte van patiënten behandeld met placebo. De voornaamste resultaten worden samengevat in de volgende tabel:

#### **Percentage continue onthouding bij patiënten behandeld met varenicline t.o.v. placebo**

	Varenicline n=249	Placebo n=245	Kansverhouding (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: Percentage continue onthouding

#### *Geleidelijke rookstop*

Varenicline werd geëvalueerd in een dubbelblinde placebogecontroleerde studie van 52 weken bij 1.510 patiënten die niet wilden of konden stoppen met roken binnen vier weken, maar wel geleidelijk hun rookgewoonte wilden afbouwen over een periode van 12 weken voordat ze stopten. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel varenicline 1 mg tweemaal daags (n=760) ofwel placebo (n=750) voor 24 weken, met een opvolging van 52 weken na de behandeling. De patiënten kregen de instructie om het aantal sigaretten te verminderen met ten minste 50 percent tegen het einde van de eerste vier weken behandeling, gevolgd door een verdere afname van 50% in week vier tot week acht van de behandeling, om dan na 12 weken volledig gestopt te zijn. Na de initiële verminderingsfase van 12 weken werden de patiënten nog verder behandeld gedurende 12 weken. De patiënten behandeld met varenicline vertoonden een significant hoger percentage continue onthouding dan die met placebo; de voornaamste resultaten worden samengevat in de volgende tabel:

#### **Percentage continue onthouding bij patiënten behandeld met varenicline t.o.v. placebo**

	Varenicline n=760	Placebo n=750	Kansverhouding (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: Percentage continue onthouding

Het veiligheidsprofiel van varenicline strookte in deze studie met dat van het onderzoek voor het in de handel brengen.

#### *Patiënten met een cardiovasculaire aandoening*

Varenicline werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met patiënten met een stabiele cardiovasculaire aandoening (een andere dan, of naast hypertensie) waarvoor de diagnose al meer dan 2 maanden geleden is gesteld. De patiënten werden gerandomiseerd naar varenicline 1 mg tweemaal daags (N=353) of placebo (N=350) gedurende 12 weken, en werden na de behandeling nog 40 weken opgevolgd. De CQR na 4 weken voor varenicline en placebo was respectievelijk 47,3 % en 14,3 %, en de CA na week 9-52 was 19,8 % (varenicline) t.o.v. 7,4% (placebo).

Sterfgevallen en ernstige cardiovasculaire voorvallen werden door een blind comité beoordeeld. De volgende toegewezen voorvallen traden op met een frequentie  $\geq 1$  % in elke behandelingsgroep tijdens de behandeling (of in de periode van 30 dagen na de behandeling): niet-fataal myocardinfarct (1,1 % t.o.v. 0,3 % voor respectievelijk varenicline en placebo), en ziekenhuisopname voor angina pectoris (0,6 % t.o.v. 1,1 %). Tijdens de opvolging van 52 weken zonder behandeling omvatten de toegewezen voorvallen de noodzaak van coronaire revascularisatie (2,0 % t.o.v. 0,6 %), ziekenhuisopname voor angina pectoris (1,7 % t.o.v. 1,1 %) en nieuwe diagnose van perifere vaataandoeningen (PVD) of opname voor een PVD-procedure (1,4 % t.o.v. 0,6 %). Sommige patiënten die coronaire revascularisatie vereisten, ondergingen de procedure als onderdeel van een behandeling van niet-fataal MI en ziekenhuisopname voor angina pectoris. Cardiovasculair overlijden kwam voor bij 0,3 % van de patiënten in de arm op varenicline en 0,6 % van de patiënten in de placeboarm in de loop van het onderzoek van 52 weken.

Een meta-analyse van 15 klinische onderzoeken over een behandelingsduur van  $\geq 12$  weken, met 7.002 patiënten (4.190 varenicline, 2.812 placebo), werd verricht voor een systematische evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van varenicline. Het hierboven beschreven onderzoek bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire aandoening was opgenomen in de meta-analyse.

De cruciale analyse van de cardiovasculaire veiligheidsanalyse omvatte het optreden en de timing van een samengesteld eindpunt van ernstige ongewenste voorvallen aan het hart (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale beroerte. Deze voorvallen opgenomen in het eindpunt werden toegewezen door een blind en onafhankelijk comité. In totaal trad een klein aantal MACE op tijdens de behandeling in de onderzoeken opgenomen in de meta-analyse (varenicline 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Daarnaast trad een klein aantal MACE op tot 30 dagen na de behandeling (varenicline 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

De meta-analyse toonde aan dat de blootstelling aan varenicline leidde tot een risicoverhouding voor MACE van 2,83 (95 % betrouwbaarheidsinterval van 0,76 tot 10,55,  $p=0,12$ ) voor patiënten tijdens de behandeling en 1,95 (95 % betrouwbaarheidsinterval van 0,79 tot 4,82,  $p=0,15$ ) voor patiënten tot 30 dagen na de behandeling. Dit is equivalent aan een geschatte toename van respectievelijk 6,5 MACE-voorvallen en 6,3 MACE-voorvallen per

1.000 blootgestelde patiëntjaren. De risicoverhouding voor MACE was hoger bij patiënten met andere cardiovasculaire risicofactoren dan roken, vergeleken met die bij patiënten zonder andere cardiovasculaire risicofactoren dan roken. Er waren vergelijkbare percentages van 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 armen met varenicline als in de placeboarmen in de meta-analyse.

*Studie voor de evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen*

De cardiovasculaire (CV) veiligheid van varenicline werd geëvalueerd in de studie bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen: (ouderstudie; zie rubriek 5.1 - Neuropsychiatrische veiligheid) en de extensie zonder behandeling, de cardiovasculaire veiligheidsevaluatiestudie, waarvoor 4.595 van de 6.293 patiënten werden gerekruteerd die de ouderstudie hadden voltooid (N=8.058) en deze werden opgevolgd tot en met week 52. Van alle behandelde patiënten in de ouderstudie, hadden er 1.749 (21,7 %) een medium CV-risico en 644 (8,0 %) een hoog CV-risico, zoals gedefinieerd a.h.v. de Framingham score.

Het primaire CV-eindpunt was de tijd tot ernstige ongewenste voorvallen aan het hart (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte tijdens de behandeling. Sterfgevallen en cardiovasculaire voorvallen werden door een blind, onafhankelijk comité beoordeeld.

De volgende tabel toont de incidentie van MACE en de hazard ratio's t.o.v. placebo voor alle behandelingsgroepen tijdens de behandeling, en cumulatief tijdens de behandeling en nog 30 dagen en na het einde van het onderzoek.

	<b>Varenicline N=2.016</b>	<b>Bupropion N=2.006</b>	<b>NRT N=2.022</b>	<b>Placebo N=2.014</b>
<b>Tijdens de behandeling</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Risicoverhouding (hazard ratio) (95 % BI) t.o.v. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b>Tijdens de behandeling plus 30 dagen</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Risicoverhouding (hazard ratio) (95 % BI) t.o.v. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b>Na het einde van het onderzoek</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Risicoverhouding (hazard ratio) (95 % BI) t.o.v. placebo</i>	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 ging niet gepaard met een hoger risico op CV AE's bij rokers behandeld gedurende tot 12 weken en nog tot 1 jaar opgevolgd t.o.v. placebo, hoewel een verband niet helemaal valt uit te sluiten vanwege het vrij lage aantal voorvallen in totaal.

*Patiënten met mild-matig chronisch obstructief longlijden (COPD)*

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline (1 mg tweemaal daags) voor rookstop bij patiënten met lichte tot matige COPD werden aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studie. In deze studie van 52 weken werden

patiënten 12 weken lang behandeld, gevolgd door een controleperiode van 40 weken zonder behandeling. Het primaire eindpunt van het onderzoek was het door CO bevestigde continue stoppercentage (4W CQR) van week 9 tot en met week 12 en een secundair hoofdeindpunt was de continue onthouding (CA) van week 9 t/m week 52. Het veiligheidsprofiel van varenicline was vergelijkbaar met wat was gemeld in andere onderzoeken voor de algemene populatie, ook voor de pulmonale veiligheid. De resultaten voor de 4W CQR (weken 9 t/m 12) en CA (weken 9 t/m 52) worden weergegeven in de volgende tabel:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA Wk 9-52</b>
Varenicline (n=248)	42,3 %	18,5 %
Placebo (n=251)	8,8 %	5,6 %
Kansverhouding (odds ratio) (Varenicline t.o.v. placebo)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

#### *Studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige depressieve stoornis*

De werkzaamheid van varenicline werd bevestigd in een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 525 patiënten met een voorgeschiedenis van depressie i.e.z. in de afgelopen twee jaren of momenteel stabiel onder behandeling. De stopzettingcijfers in deze populatie waren vergelijkbaar met die gemeld voor de algemene populatie. Het percentage continue onthouding tussen weken 9-12 was 35,9 % in de vareniclinegroep t.o.v. 15,6 % in de placebogroep (OR 3,35 (95 % BI 2,16-5,21)) en tussen weken 9-52 was deze respectievelijk 20,3 % t.o.v. 10,4% (OR 2,36 (95 % BI 1,40-3,98)). De vaakst optredende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) bij patiënten die varenicline innamen, waren misselijkheid (27,0 % t.o.v. 10,4 % op placebo), hoofdpijn (16,8 % t.o.v. 11,2 %), abnormale dromen (11,3 % t.o.v. 8,2%), slapeloosheid (10,9% t.o.v. 4,8 %) en prikkelbaarheid (10,9 % t.o.v. 8,2 %). De psychiatrische schalen vertoonden tijdens het onderzoek geen verschillen tussen de beide groepen op varenicline en placebo en geen algemene verergering van depressie of andere psychiatrische symptomen.

#### *Studie bij patiënten met stabiele schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen*

De veiligheid en verdraagbaarheid van varenicline werd geëvalueerd in een dubbelblinde studie met 128 rokers met stabiele schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen, op antipsychotica, 2:1 gerandomiseerd naar varenicline (1 mg tweemaal daags) of placebo voor 12 weken met een opvolging van 12 weken zonder geneesmiddel.

De vaakst optredende bijwerkingen bij patiënten die varenicline kregen, waren misselijkheid (23,8 % t.o.v. 14,0 % op placebo), hoofdpijn (10,7 % t.o.v. 18,6 % op placebo) en braken (10,7 % t.o.v. 9,3 % op placebo). Bij de gemelde neuropsychiatrische ongewenste voorvallen was slapeloosheid het enige voorval gemeld in beide behandelingsgroepen bij  $\geq 5\%$  van de patiënten met een hoger percentage in de vareniclinegroep dan in de placebogroep (9,5 % t.o.v. 4,7 %).

Over het geheel gezien, was er geen verergering van schizofrenie in elke behandelingsgroep, zoals gemeten a.h.v. psychiatrische schalen en er waren over het algemeen geen veranderingen in extra-piramidale tekenen. In de vareniclinegroep werd er een hogere proportie van patiënten gemeld met gedachten aan zelfdoding of pogingen daartoe vóór de rekrutering (voorgeschiedenis over het hele leven) en na het einde van de actieve behandelingsperiode (op dagen 33 tot 85 na de laatste dosis van de behandeling) dan voor placebo. Tijdens de actieve behandelingsperiode was de incidentie van aan zelfdoding gerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de patiënten op varenicline en die op placebo (respectievelijk 11 t.o.v. 9,3%). Het percentage patiënten met aan zelfdoding gerelateerde voorvallen in de actieve behandelingsfase vergeleken met na de behandelingsfase was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de periode na de behandeling. Hoewel er geen volbrachte zelfdodingen waren, was er wel één poging bij een patiënt behandeld met varenicline, van wie de voorgeschiedenis meerdere vergelijkbare

pogingen vermeldde. De beperkte gegevens beschikbaar uit deze enkele rookstopstudie volstaan niet om een definitieve conclusie te kunnen trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen.

#### *Neuropsychiatrische veiligheid*

*Studie bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen:* Varenicline werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve en placebocontrole met patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen (psychiatrische cohort, N=4.074) en patiënten zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen (niet-psychiatrische cohort, N=3.984). Patiënten van 18-75 jaar die 10 of meer sigaretten per dag rookten, werden 1:1:1:1 gerandomiseerd naar varenicline 1 mg b.i.d., bupropion SR 150 mg b.i.d., nicotinesubstitutietherapie met pleister (NRT) 21 mg/dag met afbouw of placebo voor een behandelingsperiode van 12 weken; ze werden dan nog eens 12 weken na de behandeling gevolgd.

Het primaire veiligheidseindpunt was een samenstelling van de volgende neuropsychiatrische (NPS) ongewenste voorvallen: ernstige voorvallen van angst, depressie, abnormaal gevoel of vijandigheid, en/of matige of ernstige voorvallen van rusteloosheid, agressie, waanvoorstellingen, hallucinaties, homicidale ideatie, manie, paniek, paranoia, psychose, suïcidale ideatie, suïcidaal gedrag of volbrachte zelfmoord.

De volgende tabel toont de percentages van het samengestelde primaire eindpunt met NPS-bijwerkingen per behandelingsgroep en de risicoverschillen (RD's) (95 % BI) t.o.v. placebo in de **niet-psychiatrische cohort**.

Bovendien toont de tabel de subset van het samengestelde eindpunt van ernstige intensiteit voor NPS AE:

	<b>Niet-psychiatrische cohort N=3.984</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Aantal behandelde patiënten</b>	990	989	1.006	999
<b>Samengesteld primair eindpunt van NPS AE, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % BI) t.o.v. placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Samengesteld eindpunt van ernstige intensiteit NPS AE, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE, ongewenst voorval; NRT=Nicotinesubstitutietherapie met pleister

De percentages van voorvallen voor het samengestelde eindpunt waren laag voor alle behandelingsgroepen en vergelijkbaar of lager voor elk van de actieve behandelingen t.o.v. placebo. Het gebruik van varenicline, bupropion en NRT in de niet-psychiatrische cohort ging niet gepaard met een significant hoger risico op ongewenste voorvallen in de NPS-groep voor het samengestelde primaire eindpunt dan voor placebo (95 % BI lager dan of zelfs nul).

Het percentage patiënten met suïcidale ideatie en/of gedrag aan de hand van de C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) was vergelijkbaar tussen de groepen op varenicline en placebo tijdens de behandeling en de opvolging zonder behandeling, zoals aangetoond in de volgende tabel:

	<b>Niet-psi­chiatrische cohort</b>			
	<b>N=3.984</b>			
	<b>Varenicline</b> <b>N=990</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N=989</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1.006</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=999</b> <b>n (%)</b>
<b>Tijdens de behandeling</b>				
Aantal geëvalueerd	988	983	996	995
Suïcidaal gedrag en/of ideatie	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suïcidaal gedrag	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suïcidale ideatie	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Tijdens opvolging</b>				
Aantal geëvalueerd	807	816	800	805
Suïcidaal gedrag en/of ideatie	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suïcidaal gedrag	0	1 (0,1)	0	0
Suïcidale ideatie	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=Nicotinesubstitutietherapie met pleister

Er was één volbrachte zelfmoord, die optrad tijdens de behandeling bij een patiënt behandeld met placebo in de niet-psi­chiatrische cohort.

De volgende tabel toont de percentages van het samengestelde primaire eindpunt voor NPS-bijwerkingen per behandelingsgroep en de RD's (95 % BI) t.o.v. placebo in de **psi­chiatrische cohort**. De individuele componenten van het eindpunt worden ook getoond.

Bovendien toont de tabel de subset van het samengestelde eindpunt van ernstige intensiteit voor NPS AE:

	<b>Psi­chiatrische cohort</b>			
	<b>N=4.074</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Aantal behandelde patiënten</b>	1.026	1.017	1.016	1.015
<b>Samengesteld primair eindpunt van NPS AE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % BI) t.o.v. placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	

<b>Componenten van primair eindpunt NPS AE, n (%):</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressie <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Abnormaal gevoel <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Vijandigheid <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitatie <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressie <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Waanvoorstellingen <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinaties <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Homicidale ideatie <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniek <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suïcidaal gedrag <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suïcidale ideatie <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Volbrachte zelfdoding <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Samengesteld eindpunt van ernstige intensiteit NPS AE, n (%)</b>	<b>14 (1,4)</b>	<b>14 (1,4)</b>	<b>14 (1,4)</b>	<b>13 (1,3)</b>

AE = ongewenst voorval; <sup>a</sup>Graad = AE van ernstige intensiteit; <sup>b</sup>Graad = AE van matige en ernstige intensiteit; NRT=Nicotinesubstitutie therapie met pleister

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

In de psychiatrische cohort was het percentage patiënten met suïcidale ideatie en/of gedrag op basis van de C-SSRS vergelijkbaar voor varenicline en placebo tijdens de behandeling en de opvolging zonder behandeling, zoals aangetoond in de volgende tabel:

	<b>Psychiatrische cohort</b>			
	<b>N=4.074</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=1.026</b>	<b>N=1.017</b>	<b>N=1.016</b>	<b>N=1.015</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tijdens de behandeling</b>				

Aantal geëvalueerd	1.017	1.012	1.006	1.006
Suïcidaal gedrag en/of ideatie	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suïcidaal gedrag	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suïcidale ideatie	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Tijdens opvolging</b>				
Aantal geëvalueerd	833	836	824	791
Suïcidaal gedrag en/of ideatie	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suïcidaal gedrag	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suïcidale ideatie	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=Nicotinesubstitutietherapie met pleister

Er werden geen volbrachte suicides gemeld in de psychiatrische cohort.

De vaakst gemelde ongewenste voorvallen bij patiënten behandeld met varenicline in dit onderzoek waren vergelijkbaar met die waargenomen in studies voor het in de handel brengen.

In beide cohorten vertoonden patiënten behandeld met varenicline de statistische superioriteit van met CO bevestigde onthouding tijdens weken 9 t/m 12 en 9 t/m 24 vergeleken met patiënten behandeld met bupropion, nicotinepleister en placebo (zie tabel hieronder).

De voornaamste werkzaamheidsresultaten staan samengevat in de volgende tabel:

	Niet-psychiatrische cohort	Psychiatrische cohort
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
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 %)
<b>Vergelijkingen tussen behandelingen: Kansverhouding (odds ratio) (95 % BI), p-waarde</b>		
Varenicline t.o.v. placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropion t.o.v. placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT t.o.v. placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Varenicline t.o.v. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Varenicline t.o.v. NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
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 %)
<b>Vergelijkingen tussen behandelingen: Kansverhouding (odds ratio) (95 % BI), p-waarde</b>		
Varenicline t.o.v. placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001

Bupropion t.o.v. placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT t.o.v. placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Varenicline t.o.v. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Varenicline t.o.v. NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = percentage continue onthouding; BI = betrouwbaarheidsinterval; NRT=Nicotinesubstitutietherapie met pleister

### *Meta-analyses en observationele studies naar de neuropsychiatrische veiligheid*

Analyses van gegevens uit klinische studies hebben niet gewezen op een hoger risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen met varenicline dan met placebo. Bovendien is er geen ondersteuning van onafhankelijke observatiestudies voor een hoger risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen bij patiënten behandeld met varenicline dan bij patiënten aan wie nicotinesubstitutietherapie (NRT) of bupropion is voorgeschreven.

### *Stopzetting van de behandeling*

Het stopzettingspercentage wegens bijwerkingen bedroeg 11,4 % voor varenicline vergeleken met 9,7 % voor placebo. In deze groep lagen de stopzettingspercentages voor de vaakst voorkomende ongewenste voorvallen bij met varenicline behandelde patiënten als volgt: misselijkheid (2,7 % t.o.v. 0,6 % voor placebo), hoofdpijn (0,6 % t.o.v. 1,0 % voor placebo), slapeloosheid (1,3 % t.o.v. 1,2 % voor placebo) en abnormale dromen (0,2 % t.o.v. 0,2% voor placebo).

### *Analyses van klinisch onderzoek*

Een meta-analyse van 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met 1.907 patiënten (1.130 varenicline, 777 placebo) werd verricht ter evaluatie van suïcidale ideatie en gedrag, gerapporteerd volgens de C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Deze meta-analyse omvatte één studie (N=127) bij patiënten met een voorgeschiedenis van schizofrenie of schizo-affectieve stoornissen en een andere (N=525) bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie. Uit de resultaten bleek dat er geen toename was in de incidentie van suïcidale ideatie en/of gedrag bij patiënten behandeld met varenicline vergeleken met patiënten behandeld met placebo, zoals getoond in de tabel hieronder. Van de 55 patiënten die gedachten aan zelfdoding of een poging daartoe meldden, kwamen er 48 (24 varenicline, 24 placebo) uit de twee onderzoeken met patiënten met een voorgeschiedenis van schizofrenie/schizo-affectieve stoornissen of depressie. Weinig patiënten meldden deze voorvallen in de andere drie onderzoeken (4 varenicline, 3 placebo).

### **Aantal patiënten en risicoverhouding (risk ratio) voor suïcidale ideatie en/of gedrag gemeld volgens de C-SSRS uit een meta-analyse van 5 klinische onderzoeken ter vergelijking van varenicline met placebo:**

	<b>Varenicline (N=1.130)</b>	<b>Placebo (N=777)</b>
Patiënten met suïcidale ideatie, en/of gedrag * [n (%)] **	28 (2,5)	27 (3,5)
Blootstelling in patiëntjaren	325	217
Risicoverhouding # (RR; 95 % BI)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Hier meldde één patiënt in elke behandelingsarm suïcidaal gedrag

\*\* Patiënten met voorvallen tot 30 dagen na de behandeling; % niet gewogen naar studie

# RR van incidentiecijfers per 100 patiëntjaren

Een meta-analyse van 18 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken werd verricht ter evaluatie van de neuropsychiatrische veiligheid van varenicline. Deze onderzoeken omvatten de 5 hierboven beschreven onderzoeken waarvoor de C-SSRS werd gebruikt, en in totaal 8.521 patiënten (5.072 varenicline, 3.449 placebo), waarvan sommige psychiatrische aandoeningen hadden. De resultaten wezen op een vergelijkbare incidentie van andere gecombineerde neuropsychiatrische ongewenste voorvallen dan slaapstoornissen, bij patiënten behandeld met varenicline ten opzichte van patiënten behandeld met placebo, met een risicoverhouding (RR) van 1,01 (95 % BI: 0,89-1,15).

Samengevoegde gegevens uit deze 18 onderzoeken wezen op een vergelijkbare incidentie van individuele categorieën van psychiatrische voorvallen bij patiënten behandeld met varenicline vergeleken met patiënten op placebo. De tabel hieronder beschrijft de vaakst ( $\geq 1\%$ ) gemelde categorieën van andere ongewenste voorvallen in verband met de psychiatrische veiligheid dan slaapstoornissen en -afwijkingen.

**Psychiatrische ongewenste voorvallen bij  $\geq 1\%$  van de patiënten uit de samengevoegde gegevens van 18 klinische onderzoeken:**

	Varenicline (N=5.072)	Placebo (N=3.449)
Angststoornissen en -symptomen	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressieve stemmingsstoornissen en -afwijkingen	179 (3,5)	108 (3,1)
Stemmingsstoornissen en afwijkingen NAO *	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NAO = niet anders omschreven

De tellingen (percentages) komen overeen met het aantal patiënten dat een voorval rapporteert

*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, inclusief neuropsychiatrische ziekenhuisopnamen en fatale en niet-fatale zelfbeschadiging, bij patiënten behandeld met varenicline t.o.v. patiënten aan wie NRT of bupropion werd voorgeschreven. Alle studies waren retrospectieve cohortstudies en omvatten patiënten met en zonder psychiatrische voorgeschiedenis. Alle studies gebruikten statistische methoden voor de controle van confounding factoren, waaronder preferentieel voorschrijven van varenicline aan gezondere patiënten, hoewel er toch nog een kans is op residuele confounding.

Twee van de studies leverden geen verschil op in het risico op neuropsychiatrische ziekenhuisopnamen tussen gebruikers van varenicline en nicotinepleisters (risicoverhouding (hazard ratio) [HR] 1,14; betrouwbaarheidsinterval [BI] van 95%: 0,56–2,34 in de eerste studie, en 0,76; 95% BI: 0,40-1,46 in de tweede studie). Het onderscheidingsvermogen voor detectie van verschillen in deze twee studies was beperkt. De derde studie meldde geen verschil in risico op psychische ongewenste voorvallen die werden vastgesteld bij een bezoek aan de spoeddiensten of bij opname tussen gebruikers van varenicline en van bupropion (HR 0,85; 95% BI: 0,55-1,30). Op basis van meldingen na het in de handel brengen kan bupropion in verband gebracht worden met neuropsychiatrische ongewenste voorvallen.

De vierde studie leverde geen bewijs op van een hoger risico op fatale en niet-fatale zelfbeschadiging (HR van 0,88; 95% BI: 0,52-1,49) bij patiënten die varenicline kregen vergeleken met patiënten die NRT kregen. Gedetecteerde zelfdodingen kwamen zelden voor tijdens de drie maanden nadat de patiënten met één van de geneesmiddelen begonnen (twee gevallen bij 31.260 vareniclinegebruikers en zes gevallen bij 81.545 gebruikers van NRT).

*Zwangerschapscohortstudie*

Een cohortstudie vergeleek een populatie zuigelingen blootgesteld aan varenicline in utero (N=335) met zuigelingen geboren van moeders die rookten tijdens de zwangerschap (N=78.412) en zuigelingen geboren van moeders die niet rookten (N=806.438). In dit onderzoek vertoonden zuigelingen blootgesteld aan varenicline in utero vergeleken met zuigelingen geboren van moeders die rookten tijdens de zwangerschap lagere percentages geboortefwijkingen (3,6 % t.o.v. 4,3 %), doodgeboorten (0,3 % t.o.v. 0,5 %), preterme geboorte (7,5 % t.o.v. 7,9 %), kleine gestalte voor de zwangerschapsleeftijd (12,5 % t.o.v. 17,1 %) en vroegtijdig breken van de vliezen (3,6 % t.o.v. 5,4 %).

*Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 312 patiënten tussen 12 en 19 jaar, die gemiddeld ten minste 5 sigaretten per dag rookten tijdens de 30 dagen vóór de rekrutering, en met een score van ten minste 4 op de Fagerstrom Test for Nicotine Dependence-schaal. De patiënten werden gestratificeerd naar leeftijd (12-16 jaar en 17-19 jaar) en naar lichaamsgewicht ( $\leq 55$  kg en  $> 55$  kg). Na een titratie van twee weken kregen de patiënten gerandomiseerd naar varenicline met een lichaamsgewicht  $> 55$  kg 1 mg tweemaal daags (hogedosisgroep) of 0,5 mg tweemaal daags (lagedosisgroep), terwijl de patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq 55$  kg 0,5 mg tweemaal daags (hogedosisgroep) of 0,5 mg eenmaal daags (lagedosisgroep) kregen. De patiënten volgden de behandelingen voor 12 weken, gevolgd door een periode zonder behandeling van 40 weken, samen met naar leeftijd aangepast advies tijdens het onderzoek.

De volgende tabel uit de hierboven genoemde pediatrie studie toont een vergelijking van de continue onthoudingpercentages (CAR) van weken 9-12, bevestigd door een urinecotininetest, voor de totale populatie van de volledige analyseset en de populatie van 12-17 jaar.

CAR 9-12 (%)	Algemeen n/N (%)	12 tot 17 jaar n/N (%)
Hoog gedoseerd varenicline	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Laag gedoseerd varenicline	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)

  

Vergelijkingen behandelingen	tussen	Kansverhouding (odds ratio) in CAR 9-12 (95 % BI) [p-waarde]
Hoog gedoseerd varenicline t.o.v. placebo		1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]
Laag gedoseerd varenicline t.o.v. placebo		1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]
		1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
		2,28 (1,06, 4,89) [0,0347] *

\* Deze p-waarde wordt niet beschouwd als statistisch significant. De vooraf vastgelegde statistische testprocedures stopten met testen nadat hoog gedoseerd varenicline t.o.v. placebo in de totale studie geen statistische significantie bleek te vertonen.

BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal gerandomiseerde proefpersonen; n=het aantal patiënten dat bij elk bezoek vanaf weken 9 t/m 12 liet weten dat ze niet rookten en geen andere nicotinehoudende producten gebruikt hadden sinds het laatste bezoek/laatste contact (op de inventaris voor nicotinegebruik) en bij wie dit bij elk van deze bezoeken werd bevestigd met een urinecotininetest.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De maximale plasmaconcentraties van varenicline treden typisch op binnen 3-4 uur na orale toediening. Na toediening van meerdere orale doses aan gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt binnen 4 dagen. De absorptie is nagenoeg volledig na orale toediening en de systemische beschikbaarheid is hoog. De orale biobeschikbaarheid van varenicline wordt niet beïnvloed door voedsel of tijdstip van inname.

### Distributie

Varenicline verspreidt zich in de weefsels, ook in de hersenen. Het schijnbare distributievolume is gemiddeld 415 liter (%CV= 50) bij evenwicht. Varenicline bindt weinig aan plasma-eiwitten ( $< 20$  %) en dit is onafhankelijk van leeftijd en nierfunctie. Bij knaagdieren dringt varenicline door de placenta en het wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Biotransformatie

Varenicline ondergaat een minimaal metabolisme, waarbij 92 % in onveranderde vorm wordt uitgescheiden in de urine en minder dan 10 % uitgescheiden als metabolieten. Tot de mindere metabolieten in de urine behoren varenicline N-carbamoylglucuronide en hydroxyvarenicline.

In de circulatie omvat varenicline 91 % van het materiaal als gevolg van het geneesmiddel. De mindere circulerende metabolieten omvatten varenicline N-carbamoylglucuronide en N-glucosylvarenicline.

In vitro onderzoeken tonen aan dat varenicline de enzymen van cytochroom P450 niet inhiberen ( $IC_{50} > 6.400$  ng/ml). De geteste enzymen van P450 voor inhibitie waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4/5. Ook in humane hepatocyten in vitro bleek varenicline de activiteit van de enzymen van cytochroom P450 1A2 en 3A4 niet te induceren. Uit in vitro onderzoeken lijkt het dan ook onwaarschijnlijk dat varenicline de farmacokinetiek verandert van verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door enzymen van cytochroom P450.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van varenicline is ongeveer 24 uur. De eliminatie via de nieren van varenicline voltrekt zich hoofdzakelijk door glomerulaire filtratie samen met actieve tubulaire uitscheiding via de organische kationische transporter, OCT2 (zie rubriek 4.5).

#### Lineariteit/niet-lineariteit

Varenicline vertoont een lineaire kinetiek bij eenmalige (0,1 tot 3 mg) of herhaalde toediening van doses van 1 tot 3 mg/dag.

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van varenicline volgens leeftijd, ras, geslacht, rokersstatus of gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen, zoals aangetoond in specifiek farmacokinetisch onderzoek en in populatiefarmacokinetische analyses.

#### *Leveraandoeningen*

Bij gebrek aan een significant levermetabolisme zal de farmacokinetiek van varenicline niet beïnvloed worden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

#### *Nieraandoeningen*

De farmacokinetiek van varenicline bleef onveranderd bij patiënten met licht nierfalen (geschatte creatinineklaring  $> 50$  ml/min en  $\leq 80$  ml/min). Bij patiënten met matig nierfalen (geschatte creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min en  $\leq 50$  ml/min), nam de blootstelling aan varenicline met een factor 1,5 toe vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (geschatte creatinineklaring  $> 80$  ml/min). Bij patiënten met ernstig nierfalen (geschatte creatinineklaring  $< 30$  ml/min), lag de blootstelling aan varenicline 2,1 keer hoger. Bij patiënten met een terminale nieraandoening (terminale nierinsufficiëntie) werd varenicline efficiënt verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.2).

#### *Ouderen*

De farmacokinetiek van varenicline bij bejaarde patiënten met een normale nierfunctie (65-75 jaar) is vergelijkbaar met die van jongere volwassen patiënten (zie rubriek 4.2). Zie voor oudere patiënten met een verminderde nierfunctie ook rubriek 4.2.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van eenmalige en meervoudige doses varenicline werd onderzocht bij pediatrische patiënten van 12 t/m 17 jaar en deze was ongeveer dosisproportioneel in het bestudeerde bereik van dagdoses van 0,5 mg tot 2 mg. De systemische blootstelling bij evenwicht bij adolescente patiënten met een lichaamsgewicht  $> 55$  kg, zoals geëvalueerd a.h.v. de AUC (0-24), was vergelijkbaar met die waargenomen voor dezelfde doses in de volwassen populatie. Wanneer 0,5 mg tweemaal daags werd toegediend, was de dagelijkse blootstelling bij evenwicht van varenicline gemiddeld ongeveer 40 % hoger bij adolescente patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq 55$  kg vergeleken met die opgemerkt in de volwassen populatie. Varenicline is niet aanbevolen bij pediatriche patiënten omdat de werkzaamheid in deze populatie niet is aangetoond (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde inname, genotoxiciteit, vruchtbaarheid en embryo-foetale ontwikkeling. Bij mannetjesratten die 2 jaar lang varenicline kregen, was er een dosisgerelateerde toename in de incidentie van hibernoom (tumor van het bruine vet). Bij de nakomelingen van drachtige ratten behandeld met varenicline daalde de vruchtbaarheid en steeg de auditieve schrikreactie (zie rubriek 4.6). Deze effecten werden alleen waargenomen bij blootstellingen die beschouwd worden als voldoende ver boven de maximale menselijke blootstelling om weinig relevantie te kunnen hebben voor het klinische gebruik. Uit niet-klinische gegevens blijkt dat varenicline belonende eigenschappen heeft, zij het zwakker dan nicotine. In klinisch onderzoek bij mensen vertoonde varenicline een laag misbruikpotentieel.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose (E468)  
Maltodextrine (E1400)  
Croscarmellose natrium (E468)  
Stearinezuur (E570)

#### Omhulling van de tablet

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten:

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten:

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)

Blauw indigokarmijn (E132)

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten:

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten:

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)

Blauw indigokarmijn (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

### PVdC/PVC/PE/PVDC aluminium blisterverpakking in een doos / in een kalenderpack

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in de volgende verpakkingspresentaties:

- Onderhoudsverpakking: Elke doos bevat 56 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
- Onderhoudsverpakking: Elke doos bevat 56x1 filmomhulde tabletten in eenheidsblisterverpakking.
- Onderhoudsverpakking: Elke kalenderpack bevat 56 filmomhulde tabletten in blisters.

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in de volgende verpakkingspresentaties:

- Onderhoudsverpakking: Elke doos bevat 28, 56, 112 of 140 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
- Onderhoudsverpakking: Elke doos bevat 28x1, 56x1, 112x1 of 140x1 filmomhulde tabletten in eenheidsblisterverpakking.
- Onderhoudsverpakking: Elke kalenderpack bevat 28,56 filmomhulde tabletten in blisters.

Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg filmomhulde tabletten

Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in de volgende verpakkingspresentaties

- Starterbehandelingsverpakking voor 2 weken: Elke doos bevat 11 filmomhulde tabletten van 0,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van 1 mg in blisterverpakkingen.
- Starterbehandelingsverpakking voor 2 weken: Elke doos bevat 11x1 filmomhulde tabletten van 0,5 mg en 14x1 filmomhulde tabletten van 1 mg in blisterverpakkingen.
- Starterbehandelingsverpakking voor 4 weken: Elke doos bevat 11 filmomhulde tabletten van 0,5 mg en 42 filmomhulde tabletten van 1 mg in blisterverpakkingen.
- Starterbehandelingsverpakking voor 4 weken: Elke doos bevat 11x1 filmomhulde tabletten van 0,5 mg en 42x1 filmomhulde tabletten van 1 mg in blisterverpakkingen.
- Starterbehandelingsverpakking voor 2 weken: Varenicline EG is beschikbaar in kalenderpack van 11 filmomhulde tabletten van 0,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van 1 mg in een blister.
- Starterbehandelingsverpakking voor 4 weken: Varenicline EG is beschikbaar in kalenderpack van 11 filmomhulde tabletten van 0,5 mg en 42 filmomhulde tabletten van 1 mg in een blister.

### Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE)

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in de volgende verpakkingspresentaties

- Elke HDPE-fles met een fijngeribbelde schroefdop van wit opaak polypropyleen van 38 mm bevat 56 filmomhulde tabletten.

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in de volgende verpakkingspresentaties

- Elke HDPE-fles met een fijngeribbelde schroefdop van wit opaak polypropyleen van 38 mm bevat 56 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV - Heizel Esplanade b22 - B-1020 Brussel

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE664414

Varenicline EG 0,5 mg filmomhulde tabletten (fles): BE664415

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE664416

Varenicline EG 1 mg filmomhulde tabletten (fles): BE664417

Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE664418

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

Datum van eerste vergunning : 16/05/2025

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 01/2026