



**แชมปิกซ์™
CHAMPIX™**

1. ชื่อยา

แชมปิกซ์™ (CHAMPIX™)

2. สูตรยา

ในแต่ละเม็ดเคลือบฟิล์มประกอบด้วย varenicline (แวนนิคลีน) (ในรูปเกลือทาร์เตรท) 0.5 มิลลิกรัม

ในแต่ละเม็ดเคลือบฟิล์มประกอบด้วย varenicline (แวนนิคลีน) (ในรูปเกลือทาร์เตรท) 1 มิลลิกรัม

3. ลักษณะยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

varenicline มีข้อบ่งใช้ในการรักษาเพื่อให้หยุดสูบบุหรี่ (smoking cessation)

4.2 ขนาดและวิธีการใช้

การรักษาเพื่อให้หยุดสูบบุหรี่มีแนวโน้มที่จะประสบความสำเร็จในผู้ป่วยซึ่งมีแรงจูงใจที่จะหยุดสูบบุหรี่และผู้ป่วยที่ได้รับการแนะนำและช่วยเหลือเพิ่มเติม

ขนาดยา varenicline ที่แนะนำคือ 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังการปรับขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์แรก
ดังต่อไปนี้:

วันที่ 1 – 3:	0.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง
วันที่ 4 – 7:	0.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
วันที่ 8 – สิ้นสุดการรักษา:	1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ผู้ป่วยควรกำหนดวันที่จะหยุดสูบบุหรี่ไว้ล่วงหน้า และเริ่มรับประทานยา varenicline 1 สัปดาห์ก่อนถึงวันที่กำหนด อีกทางเลือกหนึ่งคือ ใช้แนวทางยืดหยุ่นในการหยุดสูบบุหรี่: ผู้ป่วยสามารถเริ่มรับประทานยา varenicline ก่อน แล้วจึงหยุดสูบบุหรี่ในระหว่างวันที่ 8 ถึง 35 ของการรักษา (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การกำหนดวันหยุดสูบบุหรี่แบบยืดหยุ่น (*Flexibility in Setting a Quit Date*))

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยา varenicline เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์

สำหรับผู้ป่วยที่หยุดสูบบุหรี่ได้สำเร็จเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12 แนะนำให้รักษาต่ออีก 12 สัปดาห์ด้วยยา varenicline ขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เพื่อการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ - การศึกษาการหยุดสูบบุหรี่ต่อเนื่อง (*Maintenance of Abstinence Study*))

ควรพิจารณาวิธีหยุดสูบบุหรี่โดยใช้ยา varenicline แบบค่อยเป็นค่อยไป ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหรือไม่เต็มใจที่จะหยุดสูบบุหรี่อย่างฉับพลัน ผู้ป่วยควรลดการสูบบุหรี่ลงในช่วงการรักษา 12 สัปดาห์แรก และหยุดสูบบุหรี่เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการรักษา จากนั้นผู้ป่วยควรรับประทาน varenicline ต่ออีก 12 สัปดาห์ รวมระยะเวลาการรักษาเป็น 24 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การหยุดสูบบุหรี่แบบค่อยเป็นค่อยไป)

ผู้ป่วยที่มีแรงจูงใจที่จะหยุดสูบบุหรี่และผู้ที่ไม่ประสบความสำเร็จในการหยุดสูบบุหรี่ระหว่างการรักษาด้วย varenicline ก่อนหน้านี้ หรือผู้ที่กลับมาสูบบุหรี่ใหม่หลังการรักษา ควรได้รับการสนับสนุนให้พยายามรักษาด้วย varenicline อีกครั้ง (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การศึกษาในอาสาสมัครที่กลับมารักษาอีกครั้ง (*re-treated*) ด้วย Varenicline)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการอันไม่พึงประสงค์ของยา varenicline ได้ อาจลดขนาดยาลงเป็นการชั่วคราวหรือถาวร

ควรกลืนยาเม็ด varenicline ทั้งเม็ดพร้อมกับน้ำ อาจรับประทานยา varenicline พร้อมอาหารหรือขณะท้องว่างก็ได้

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (ค่า creatinine clearance โดยประมาณ มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตร/นาที) ถึงปานกลาง (ค่า creatinine clearance โดยประมาณ มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตร/นาที แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตร/นาที)

สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (ค่า creatinine clearance โดยประมาณ น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที) แนะนำให้ใช้ยา varenicline ขนาด 1 มิลลิกรัม วันละครั้ง ควรเริ่มขนาดยาที่ 0.5 มิลลิกรัม วันละครั้งในช่วง 3 วันแรก แล้วเพิ่มขนาดเป็น 1 มิลลิกรัมวันละครั้ง ยังมีประสบการณ์ทางคลินิกของการใช้ยา varenicline ในผู้ป่วยโรคไตขั้นสุดท้ายไม่เพียงพอ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง)

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง)

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ แต่เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมักมีแนวโน้มที่การทำงานของไตจะลดลง ผู้ส่งจ่ายยาจึงควรคำนึงถึงสภาวะการทำงานของไตในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องด้านบนและหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องและ การใช้ยาในผู้สูงอายุ)

การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก:

ไม่แนะนำให้ใช้ยา varenicline ในผู้ป่วยเด็กเนื่องจากไม่สามารถแสดงประสิทธิผลของยาในประชากรกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – ประชากรเด็ก และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก)

4.3 ข้อห้ามใช้

ผู้ที่ทราบว่ามีความไวเกินต่อ varenicline หรือสารประกอบอื่น ๆ ในตำรับยา

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ผลของการหยุดสูบบุหรี่: การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเนื่องจากการหยุดสูบบุหรี่ ไม่ว่าจะมีการรักษาด้วยยา varenicline หรือไม่ก็ตาม อาจเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ของยาบางตัว ซึ่งอาจต้องมีการปรับขนาดยา (เช่น theophylline, warfarin และ insulin) (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น – Warfarin)

เมื่อสิ้นสุดการรักษา พบว่าการหยุดยา varenicline สัมพันธ์กับการเพิ่มความหงุดหงิด ความอยากสูบบุหรี่ ความซึมเศร้า และ/หรือนอนไม่หลับ ในผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 3

หลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาด มีรายงานอาการแสดงทางจิตประสาท ซึ่งอาการบางอย่างเป็นอาการร้ายแรง (serious) ในผู้ป่วยที่พยายามหยุดสูบบุหรี่ด้วยยา varenicline ซึ่งรวมถึงการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมหรือความคิด วิตกกังวล วิตกกังวล วิตกกังวล อารมณ์แปรปรวน พฤติกรรมก้าวร้าว กระสับกระส่าย อารมณ์ซึมเศร้า คิดฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) และพฤติกรรมฆ่าตัวตาย (suicidal behavior) (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์)

ในการศึกษาขนาดใหญ่แบบสุ่มปกปิดสองทางที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาออกฤทธิ์และยาหลอกเพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ทางจิตประสาทที่ร้ายแรงในผู้ป่วยที่มีและไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline, bupropion, แผ่นแปะ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy patch [NRT]) หรือยาหลอกเพื่อหยุดสูบบุหรี่ จุดยุติหลักด้านความปลอดภัยคือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวมทั้งที่ได้รับรายงานในประสบการณ์การใช้ยาหลังวางจำหน่ายในท้องตลาด การใช้ varenicline ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวชไม่มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทร้ายแรงในจุดยุติหลักรวมเมื่อเทียบกับยาหลอก (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การศึกษาในอาสาสมัครที่มีและไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช)

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทร้ายแรงและการใช้ varenicline แพทย์ควรเฝ้าสังเกตอาการทางจิตประสาทที่ร้ายแรงในผู้ป่วยที่พยายามหยุดสูบบุหรี่ทั้งที่ใช้และไม่ใช้ varenicline และแนะนำให้ผู้ป่วยปรึกษาบุคลากรทางการแพทย์หากผู้ป่วยพบว่าเกิดอาการเช่นนั้นขึ้น

จากการศึกษาทางคลินิกและประสบการณ์หลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาด พบรายงานการเกิดการชักในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline ทั้งที่มีและไม่มีประวัติของการชักมาก่อน ควรใช้ varenicline อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติการชักหรือภาวะอื่นๆ ซึ่งอาจทำให้อาการชักกำเริบได้ง่ายขึ้น (seizure)

threshold ลดลง) ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างเหตุการณ์ที่ได้รับรายงานเหล่านี้และการใช้ varenicline

หลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาด มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมทั้ง angioedema ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา varenicline อาการทางคลินิก ได้แก่ หน้า ปาก (ลิ้น ริมฝีปาก และเหงือก) คอ (ลำคอ และ คอหอย) และ มือ เท้า บวม มีรายงานที่พบน้อยมากที่ผู้ป่วยเกิดอาการ angioedema ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต และต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนเนื่องจากระบบหายใจมีปัญหา ผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ควรหยุดการรักษาด้วยยา varenicline และปรึกษาบุคลากรทางการแพทย์ทันที

หลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาด มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่พบน้อยมากแต่รุนแรง รวมทั้งกลุ่มอาการ Stevens-Johnson และ Erythema Multiforme ในผู้ป่วยที่รับประทานยา varenicline เนื่องจากปฏิกิริยาทางผิวหนังเหล่านี้ อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ผู้ป่วยควรหยุดการรักษาทันทีที่เริ่มเกิดผื่นหรือปฏิกิริยาทางผิวหนัง และปรึกษาบุคลากรทางการแพทย์ทันที

จากการศึกษาการหยุดสูบบุหรี่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV) ที่มีอาการคงที่ และจากการศึกษาแบบ meta-analysis ซึ่งวิเคราะห์การศึกษาทางคลินิกจำนวน 15 ชิ้น มีรายงานว่าเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดบางเหตุการณ์บ่อยครั้งกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา varenicline เมื่อเทียบกับยาหลอก เหตุการณ์เหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์เหล่านี้กับยา varenicline จากการศึกษาระยะยาวขนาดใหญ่ที่ประเมินความปลอดภัยของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีและไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช มีรายงานเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหลัก (การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (MI) ที่ไม่เป็นอันตรายถึงตายได้ โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่เป็นอันตรายถึงตายได้) ในความถี่ที่น้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา varenicline เมื่อเทียบกับยาหลอก จากการศึกษานี้ เกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหลักโดยรวมและจากทุกสาเหตุไม่บ่อยนัก และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา varenicline เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยอิสระและเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้แจ้งบุคลากรทางการแพทย์หากมีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ หรืออาการที่เป็นอยู่เดิมทรุดลง และพบแพทย์ทันทีหากมีอาการและอาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือโรคหลอดเลือดสมอง (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาเพื่อประเมินหัวใจ)

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

จากคุณลักษณะของยา varenicline และประสบการณ์ทางคลินิกจนถึงปัจจุบัน ไม่พบว่ายา varenicline มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความสำคัญทางคลินิก ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา varenicline หรือยาอื่นที่ใช้ร่วมกันตามรายการข้างล่าง

การศึกษาในหลอดทดลองหลายชิ้นชี้ให้เห็นว่า varenicline ไม่น่าจะมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบซึ่งถูกเมตาบอไลต์ด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 เป็นหลัก

การศึกษาในหลอดทดลองหลายชิ้นแสดงให้เห็นว่า varenicline ไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (IC_{50} สูงกว่า 6,400 นาโนกรัมต่อมิลลิตร) เอนไซม์ในกลุ่ม P450 ที่ใช้ทดสอบการยับยั้งคือ: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 และ 3A4/5 นอกจากนี้ การศึกษาเซลล์ตับของมนุษย์ในหลอดทดลอง ยังพบว่า varenicline ไม่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 1A2 และ 3A4 ดังนั้น varenicline ไม่น่าจะเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบซึ่งถูกเมตาบอไลต์ด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 เป็นหลัก

การศึกษาในหลอดทดลองหลายชิ้นแสดงให้เห็นว่าการขับ varenicline ทางไตแบบใช้พลังงาน (active renal secretion) อาศัย human organic cation transporter คือ OCT2 ไม่ต้องปรับขนาดยา varenicline เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ OCT2 เนื่องจากคาดว่าปริมาณยา varenicline tartrate ในร่างกาย (systemic exposure) ที่เพิ่มขึ้นนี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิก (ดูอันตรกิริยาร่วมกับ *cimetidine* ข้างล่าง) ยิ่งไปกว่านั้น เนื่องจากเมตาบอลิซึมของยา varenicline มีค่าน้อยกว่า 10% ของการกำจัดตัวยา สารออกฤทธิ์ที่ทราบว่ามีผลกระทบต่อระบบ cytochrome P450 จึงไม่น่าจะเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ varenicline (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - *Metabolism*) ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ varenicline

การศึกษาในหลอดทดลองหลายชิ้นแสดงให้เห็นว่า varenicline ในขนาดความเข้มข้นที่ใช้รักษา ไม่ได้ยับยั้งโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งในไตของมนุษย์ ดังนั้น varenicline ไม่น่าจะมีผลกระทบต่อยาซึ่งถูกขับออกจากร่างกายทางไต (เช่น metformin - ดูข้างล่าง)

Metformin: varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin (500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ OCT2 ยา metformin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ varenicline

Cimetidine: การให้ varenicline (2 มิลลิกรัม ครั้งเดียว) ร่วมกับยาที่ยับยั้ง OCT2 คือ cimetidine (300 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง) จะเพิ่มปริมาณยา varenicline ในร่างกายขึ้นร้อยละ 29 เนื่องจากลดการกำจัด varenicline ออกทางไต

Digoxin: varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin ที่ระดับยาคงที่ (steady state) เมื่อให้ digoxin วันละ 0.25 มิลลิกรัม

Warfarin: varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ (R,S)-warfarin เมื่อให้ครั้งเดียวในขนาด 25 มิลลิกรัม และไม่มีผลต่อค่า prothrombin time (INR) แต่การหยุดสูบบุหรี่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ warfarin ในตัวเองอยู่แล้ว (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลของการหยุดสูบบุหรี่)

Alcohol: ข้อมูลทางคลินิกด้านอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่าง alcohol และ varenicline ยังมีอยู่จำกัด มีรายงานหลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาดว่าฤทธิ์ทำให้มึนเมาของแอลกอฮอล์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างเหตุการณ์เหล่านี้และการใช้ varenicline

การใช้ร่วมกับการรักษาเพื่อให้หยุดสูบบุหรี่วิธีอื่นๆ:

Bupropion: varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ bupropion ที่ระดับยาคงที่ (150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง)

การรักษาด้วยการให้ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy (NRT)): เมื่อให้ varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) และ NRT (ทางผิวหนัง 21 มิลลิกรัม/วัน) ร่วมกันในผู้สูบบุหรี่ (จำนวน 24 ราย) เป็นเวลา 12 วัน พบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตตัวบนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เฉลี่ย 2.6 มม.ปรอท) ในการวัดที่วันสุดท้ายของการศึกษา การศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้ ปวดศีรษะ อาเจียน มึนงง อาหารไม่ย่อย และอ่อนล้า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาสองตัวร่วมกันสูงกว่าการได้ NRT เพียงอย่างเดียว

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา varenicline เมื่อใช้ร่วมกับการรักษาเพื่อให้หยุดสูบ

บุหรี่ด้วยวิธีอื่น

4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์:

ข้อมูลปริมาณปานกลางจากสตรีมีครรภ์ (ผลการตั้งครรภ์ระหว่าง 300-1000 ผล) บ่งชี้ว่า varenicline ไม่มี
ความเป็นพิษที่ก่อให้เกิดการ विकฤตแต่กำเนิดหรือเป็นอันตรายถึงตายได้/ความเป็นพิษต่อทารกแรกเกิด
(ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

การศึกษาในสัตว์แสดงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษา
พรีคลินิก) เพื่อเป็นมาตรการป้องกัน จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา varenicline ระหว่างตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ 5.1
คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

สตรีให้นมบุตร:

ยังไม่ทราบว่า varenicline ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ การศึกษาในสัตว์บ่งชี้ว่ามีการขับ varenicline
ออกทางน้ำนม ควรตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตร หรือหยุดการรักษาด้วยยา varenicline โดยชั่งน้ำหนัก
ระหว่างผลประโยชน์ที่บุตรจะได้รับจากการให้นมบุตรและผลประโยชน์ที่มารดาจะได้รับจากการรักษาด้วย
ยา varenicline

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

ควรแนะนำให้ผู้ป่วยขับขี่ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรกลอย่างระมัดระวัง จนกว่าจะทราบว่าการหยุด
สูบบุหรี่ และ/หรือยา varenicline มีผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างไร

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

การหยุดสูบบุหรี่ทั้งในกรณีที่ได้รับและไม่ได้การรักษาด้วยความสัมพันธ์กับอาการหลายอย่าง มี
รายงานว่าผู้ป่วยที่พยายามเลิกสูบบุหรี่เกิดอาการดังต่อไปนี้ อารมณ์ระเหี่ยหรืออารมณ์โศกเศร้า
นอนไม่หลับ หงุดหงิด คับข้องใจหรือโกรธ วิตกกังวล ขาดสมาธิ กระสับกระส่าย อัตราการเต้นของหัวใจ
ลดลง ความอยากอาหารเพิ่มขึ้นหรือน้ำหนักเพิ่ม เป็นต้น การหยุดสูบบุหรี่ ไม่ว่าจะใช้ยารักษาหรือไม่
หรือไม่ก็ตาม ยังมีความสัมพันธ์กับอาการกำเริบของโรคทางจิตเวชที่เป็นอยู่เดิมอีกด้วย ไม่มีการออกแบบ
หรือวิเคราะห์การศึกษายา varenicline เพื่อแยกแยะระหว่างเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาที่
รักษากับเหตุการณ์ที่อาจสัมพันธ์กับภาวะถอน nicotine (nicotine withdrawal)

การศึกษาทางคลินิกเพื่อพัฒนายาก่อนวางตลาดประกอบผู้ป่วยประมาณ 4,000 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยา varenicline นานสูงสุด 1 ปี (เฉลี่ยประมาณ 84 วัน) โดยทั่วไปปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จะเริ่มเกิดขึ้นในสัปดาห์แรกของการรักษา ความรุนแรงโดยทั่วไปอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่มีแตกต่างกันในด้านอายุ เชื้อชาติ หรือเพศ ต่ออุบัติการณ์ของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยาที่แนะนำคือ 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังจากผ่านช่วงการปรับขนาดยาเริ่มต้น เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 28.6) ซึ่งส่วนใหญ่พบในช่วงแรกของการรักษา มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และน้อยครั้งที่ส่งผลทำให้การหยุดการรักษา

อัตราการหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยา varenicline อยู่ที่ร้อยละ 11.4 เทียบกับร้อยละ 9.7 ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อัตราการหยุดรักษาเนื่องจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้ varenicline เป็นดังนี้ คลื่นไส้ (ร้อยละ 2.7 เทียบกับ ร้อยละ 0.6 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 0.6 เทียบกับ ร้อยละ 1.0 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 1.3 เทียบกับ ร้อยละ 1.2 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) และผื่นผื่นปกติ (ร้อยละ 0.2 เทียบกับ ร้อยละ 0.2 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก)

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่แสดงอยู่ในตารางด้านล่าง จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย (System Organ Class; SOC) จาก Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, เวอร์ชัน 16) โดยอิงจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาระยะที่ 2 และ 3 ก่อนวางตลาด และปรับให้เป็นปัจจุบัน โดยอิงจากข้อมูลรวมจากการศึกษาก่อนและหลังวางตลาดที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม 18 การศึกษา ซึ่งมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline ประมาณ 5,000 ราย ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ (ADR) ในแต่ละหัวข้อเรียงลำดับตามความถี่ โดยเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยตามความสำคัญทางคลินิก

ตารางปฏิบัติการอันไม่พึงประสงค์

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10	พบบ่อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึง น้อยกว่า 1/10	พบไม่บ่อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100	พบน้อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000
การติดเชื้อและ การติดเชื้อปรสิต	จมูกและคอหอย อักเสบ	หลอดลมอักเสบ ไซนัสอักเสบ		
ความผิดปกติของ เลือดและระบบ น้ำเหลือง				จำนวนเกล็ดเลือด ลดลง
ความผิดปกติของ เมตาบอลิซึมและ โภชนาการ		น้ำหนักเพิ่มขึ้น ความอยากอาหาร ลดลง ความอยากอาหาร เพิ่มขึ้น		หิวน้ำบ่อย
ความผิดปกติทาง จิต	ฝันผิดปกติ ^a นอนไม่หลับ ^b		ความคิดผิดปกติ กระสับกระส่าย อารมณ์แปรปรวน ความรู้สึกทางเพศ ลดลง	กระวนกระวาย คิดซ้ำ
ความผิดปกติทาง ระบบประสาท	ปวดศีรษะ	ง่วงนอน มึนงง ความบกพร่องใน การรับรู้รส (dysgeusia)	อาการสั่น ภาวะง่วงงุน การรับรู้ความรู้สึก ลดลง	พูดไม่ชัด การประสานงาน ของกล้ามเนื้อ ผิดปกติ การรับรู้รสชาติ น้อยลง (hypogeusia) จังหวะการนอน ผิดปกติ (circadian rhythm sleep disorder)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10	พบบ่อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึง น้อยกว่า 1/10	พบบ่อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100	พบน้อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000
ความผิดปกติทางตา			เยื่อบุตาขาวอักเสบปวดตา	จุดบอดในลานสายตา ตาสู้แสงไม่ได้
ความผิดปกติทางหูและหูส่วนใน			เสียงในหู	
ความผิดปกติทางหัวใจ			เจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ (angina pectoris) หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ใจสั่น อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น	หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว (atrial fibrillation) Electrocardiogram ST segment depression Electrocardiogram T wave amplitude decreased
ความผิดปกติทางหลอดเลือด			ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น อาการร้อนวูบวาบ	

ระบบอวัยวะของ ร่างกาย	พบบ่อยมาก มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/10	พบบ่อย มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/100 ถึง น้อยกว่า 1/10	พบไม่บ่อย มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100	พบน้อย มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000
ความผิดปกติทาง ระบบทางเดิน หายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก		หายใจลำบาก ไอ	ทางเดินหายใจ ส่วนต้นอักเสบ การคั่งในทางเดิน หายใจ การออกเสียง ลำบาก ภูมิแพ้เยื่อจมูก อักเสบ ระคายคอ การคั่งในไซนัส อาการไอของ ทางเดินหายใจ ส่วนต้น น้ำมูกไหล	กรน
ความผิดปกติทาง กระเพาะอาหาร และลำไส้	คลื่นไส้	โรคกรดไหลย้อน (GERD) อาเจียน ท้องผูก ท้องเสีย ท้องอืด (abdominal distension) ปวดท้อง ^c ปวดฟัน อาหารไม่ย่อย อาการท้องอืด ปากแห้ง	ถ่ายอุจจาระเป็น เลือด (haematochezia) กระเพาะอาหาร อักเสบ เรอ แผลร้อนใน (aphthous stomatitis) เจ็บเหงือก	อาเจียนเป็นเลือด

ระบบอวัยวะของ ร่างกาย	พบบ่อยมาก มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/10	พบบ่อย มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/100 ถึง น้อยกว่า 1/10	พบบ่อย น้อยกว่า เท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100	พบน้อย มากกว่าหรือ เท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000
ความผิดปกติทาง ผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ผิว		ผื่น คัน ^d	รอยแดง สิ่ว ภาวะหลังเหงื่อ มาก	
ความผิดปกติทาง กล้ามเนื้อกระดูก และเนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน		ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง	กล้ามเนื้อหดเกร็ง	ข้อติด
ความผิดปกติทาง ไตและทางเดิน ปัสสาวะ			ปัสสาวะบ่อยใน เวลากลางวัน ปัสสาวะบ่อยใน เวลากลางคืน	ปัสสาวะมีน้ำตาล (glycosuria) ภาวะปัสสาวะมาก
ความผิดปกติทาง ระบบสืบพันธุ์และ เต้านม			ประจำเดือนมา มาก	หย่อนสมรรถภาพ ทางเพศ
ความผิดปกติ ทั่วไปและสภาพ บริเวณที่หย่า		เจ็บหน้าอก อ่อนล้า	แน่นหน้าอก (chest discomfort) ปวดคล้ายไข้หวัด ใหญ่ ไข้ อ่อนเพลีย รู้สึกไม่สบายกาย	
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ		การทดสอบการ ทำงานของตับ ผิดปกติ		

a. รวมถึงผื่นผื่นผิดปกติและผื่นร้าย

b. รวมถึงอาการนอนไม่หลับ หลับยาก ตื่นกลางดึก ตื่นเร็วกว่าปกติ

c. รวมถึงอาการปวดท้อง ปวดกระเพาะอาหารและลำไส้ อาการกดเจ็บท้อง ปวดช่องท้องส่วนล่าง ปวดช่องท้องส่วนบน และรู้สึกไม่สบายท้อง

d. รวมถึงผื่นคันและผื่นที่กระจายไปทั่ว

ความถี่ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์นี้ คัดจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทั้งหมดทุกสาเหตุที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา จากการศึกษาการหยุดสูบบุหรี่ที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมจาก 18 การศึกษา (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046_48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 และ A3051113

* การแบ่งแยกประเภทตาม CIOMS III: พบบ่อยมากคือ มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10 (มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 10), พบบ่อยคือ มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึง น้อยกว่า 1/10 (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 และ น้อยกว่าร้อยละ 10), พบไม่บ่อยคือ มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึง น้อยกว่า 1/100 (มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 0.1 และน้อยกว่าร้อยละ 1), พบน้อย คือมากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึง น้อยกว่า 1/1,000 (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.01 และน้อยกว่าร้อยละ 0.1), พบน้อยมากคือ น้อยกว่า 1/10,000 (น้อยกว่า ร้อยละ 0.01)

4.8.1 ประสพการณ์หลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาด:

มีรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จากการใช้ยา varenicline หลังจากอนุมัติทะเบียน เนื่องจาก เหตุการณ์เหล่านี้เป็นการรายงานโดยสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวนที่แน่นอน จึงไม่อาจ ประเมินความถี่หรือหาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยาที่แน่ชัดเสมอไป

มีรายงานอาการซึมเศร้า กระสับกระส่าย การเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมหรือความคิด วิดกกังวล วิตกกังวล อารมณ์แปรปรวน พฤติกรรมก้าวร้าว คิดฆ่าตัวตาย และฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่พยายามหยุดสูบบุหรี่ระหว่างการใช้ยา varenicline (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกิน เช่น angioedema และรายงานปฏิกิริยาทางผิวหนังที่พบน้อยมากแต่รุนแรง ซึ่งรวมถึงกลุ่มอาการ Stevens-Johnson และ Erythema Multiforme ในผู้ป่วยที่รับประทานยา varenicline (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีรายงานการได้รับยาเกินขนาดในการศึกษาทางคลินิกก่อนวางจำหน่ายในท้องตลาด

ในกรณีได้รับยาเกินขนาด ควรให้การดูแลแบบประคับประคองตามมาตรฐานที่กำหนดตามความจำเป็น

พบว่า varenicline ถูกกำจัดได้โดยการล้างไตผ่านไตเทียม (dialyzed) ในผู้ป่วยโรคไตขั้นสุดท้าย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีประสพการณ์การล้างไตผ่านไตเทียมหลังจากได้รับยาเกินขนาด (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

varenicline มีความชอบจับสูงและเฉพาะเจาะจงกับตัวรับ $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotine acetylcholine โดยมีฤทธิ์เป็น partial agonist คือมีทั้งฤทธิ์กระตุ้น $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotine acetylcholine receptor แต่มีประสิทธิผลที่แท้จริงต่ำกว่า nicotine และมีฤทธิ์ยับยั้งเมื่ออยู่ร่วมกับ nicotine

การศึกษาทาง electrophysiology ในหลอดทดลองและการศึกษาทาง neurochemical ในสิ่งมีชีวิตแสดงให้เห็นว่า varenicline จับกับตัวรับ $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotine acetylcholine และกระตุ้นการออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับ แต่ต่ำกว่า nicotine อย่างมีนัยสำคัญ nicotine แย่งจับกับ $\alpha 4\beta 2$ nAChR ของมนุษย์ที่จับเดียวกับ varenicline แต่ varenicline มีความชอบจับสูงกว่า ดังนั้น varenicline จึงมีประสิทธิภาพในการขัดขวางไม่ให้ nicotine ไปกระตุ้นการทำงานของตัวรับ $\alpha 4\beta 2$ และ mesolimbic dopamine system ซึ่งเป็นกลไกทางประสาทที่เป็นเหตุพื้นฐานให้เพิ่มความอยากและรู้สึกดีจากการสูบบุหรี่ (reinforcement and reward) ได้เต็มที่ varenicline มีความเฉพาะเจาะจงสูงและจับกับตัวรับชนิด $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0.15\text{nM}$) ได้ดีกว่าตัวรับ nicotine ที่พบบ่อยชนิดอื่นๆ ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84\text{ nM}$, $\alpha 7$ $K_i= 620\text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3,400\text{ nM}$) หรือตัวรับที่เป็น non-nicotinic และตัวขนส่ง (transporters) (K_i มากกว่า $1\mu\text{M}$ ยกเว้นตัวรับ 5-HT3: $K_i=350\text{ nM}$)

ประสิทธิผลของยา varenicline ในการหยุดสูบบุหรี่เป็นผลจากการเป็น partial agonist ของ varenicline ที่ตัวรับ $\alpha 4\beta 2$ nicotine ซึ่งการจับกับตัวนี้มีผลเพียงพอที่จะลดอาการอยากบุหรี่และอาการถอนบุหรี่ (ฤทธิ์ agonist) ไปพร้อมกับลดการเพิ่มความอยากและรู้สึกดีจากการสูบบุหรี่ โดยขัดขวางไม่ให้ nicotine จับกับตัวรับ $\alpha 4\beta 2$ (ฤทธิ์ antagonist)

ประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก:

การศึกษาทางคลินิกก่อนการวางจำหน่ายในผู้ที่สูบบุหรี่เรื้อรัง (มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มวนต่อวัน) จำนวน 3 การศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของยา varenicline ในการหยุดสูบบุหรี่ ผู้ป่วย 2619 ราย ได้รับยา varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ปรับขนาดยาในช่วงสัปดาห์แรก) 669 รายได้รับ bupropion 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ปรับขนาดยาเช่นกัน) และ 684 รายได้รับยาหลอก

การศึกษาทางคลินิกเชิงเปรียบเทียบ:

มีการศึกษาทางคลินิก แบบปกปิดสองทาง ติดตามผลไปข้างหน้า ที่ออกแบบเหมือนกัน 2 ชิ้น เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) กับยา bupropion แบบออกฤทธิ์เน้น

(sustained release) (150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) และกับยาหลอก ในการศึกษาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์นี้ ผู้ป่วยได้รับการรักษานาน 12 สัปดาห์ แล้วตามด้วยช่วง 40 สัปดาห์ที่ไม่ได้รับการรักษา

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดได้รับคู่มือแนะนำการหยุดสูบบุหรี่และได้รับคำปรึกษาเกี่ยวกับการหยุดสูบบุหรี่ไม่เกิน 10 นาทีในการมาพบแพทย์แต่ละสัปดาห์ตามแนวปฏิบัติของ Agency for Healthcare Research and Quality ผู้ป่วยกำหนดวันที่จะหยุดสูบบุหรี่ (วันที่ตั้งเป้าหมายว่าจะหยุดสูบบุหรี่ (target quit date, TQD)) พร้อมกับเริ่มรับประทานยา 1 สัปดาห์ก่อนวันที่กำหนด

จุดยุติหลักของทั้งสองการศึกษาคืออัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องนาน 4 สัปดาห์ (4-week continuous quit rate, 4W-CQR) จากสัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 12 ซึ่งยืนยันโดยการวัดปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ (carbon monoxide, CO) จากจุดยุติหลักพบว่ายา varenicline ได้ผลเหนือกว่าทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยา bupropion และยาหลอก

หลังผ่านช่วง 40 สัปดาห์ที่ไม่ได้รับการรักษา จุดยุติรองของทั้งสองการศึกษาคือ อัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง (Continuous Abstinence Rate, CA) ที่สัปดาห์ที่ 52 กำหนดนิยามของ CA ว่าเป็น อัตราส่วนของอาสาสมัครทั้งหมดที่ได้รับการรักษาแล้วหยุดสูบบุหรี่ (ไม่สูบบุหรี่แม้แต่ครั้งเดียว) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 52 และมีค่าก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ที่วัดได้ในลมหายใจออกไม่เกิน 10 ส่วนในล้านส่วน ตารางด้านล่างแสดงค่า 4W-CQR (สัปดาห์ที่ 9 ถึง 12) และอัตรา CA (สัปดาห์ที่ 9 ถึง 52) จากการศึกษาคู่ที่ 1 และ 2:

	การศึกษาที่ 1 (จำนวน 1022 ราย)		การศึกษาที่ 2 (จำนวน 1023 ราย)	
	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%
ยาหลอก	17.7%	8.4%	17.7%	10.3%
Odds ratio Varenicline เทียบกับยา หลอก	3.91 p<0.0001	3.13 p<0.0001	3.85 p<0.0001	2.66 p<0.0001
Odds ratio Varenicline เทียบกับ bupropion	1.96 p<0.0001	1.45 p=0.0640	1.89 p<0.0001	1.72 p=0.0062

4W CQR = อัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องนาน 4 สัปดาห์

CA Wk 9-52 = อัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องตั้งแต่วันที่ 9-52

ความอยากบุหรี่ อาการของภาวะถอนบุหรี่ และผลการเพิ่มความอยากสูบบุหรี่ ซึ่งรายงานโดยผู้ป่วย: จากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาระหว่างได้รับการรักษา ผลลัพธ์ซึ่งรายงานโดยผู้ป่วยแสดงว่าความอยาก บุหรี่และอาการของภาวะถอนบุหรี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ใช้ยา varenicline เมื่อ เทียบกับกลุ่มยาหลอก ยา varenicline ยังลดผลการเพิ่มความอยากสูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสามารถ มีผลต่อพฤติกรรมการสูบบุหรี่อย่างถาวรเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่มีการวัดผลของยา varenicline ต่อ ความอยากบุหรี่ อาการของภาวะถอนบุหรี่และการเพิ่มความอยากสูบบุหรี่ในช่วงการติดตามระยะยาวที่ ไม่ได้รับการรักษา

การศึกษาการหยุดสูบบุหรี่ต่อเนื่อง (Maintenance of Abstinence Study):

การศึกษาที่ 3 ประเมินประโยชน์ของการรักษาด้วยยา varenicline ต่ออีก 12 สัปดาห์ที่มีต่อการหยุดสูบ บุหรี่ต่อเนื่อง การศึกษาแบบเปิดฉลากนี้มีผู้ป่วย (จำนวน 1,927 ราย) ได้รับยา varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่หยุดสูบบุหรี่ภายในสัปดาห์ที่ 12 ได้รับการสุ่มให้รับยา varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) หรือยาหลอก ต่ออีก 12 สัปดาห์ แล้วติดตามต่อ รวมระยะเวลา การศึกษานาน 52 สัปดาห์

ในช่วงการรักษาแบบปิดฉลากทั้งสองทาง จุดยุติหลักคืออัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่สัปดาห์ ที่ 13 ถึงสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งยืนยันโดยการวัดปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ จุดยุติรองที่สำคัญคือ อัตรา การหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 ถึงสัปดาห์ที่ 52

การศึกษานี้พบว่าการรักษาด้วยยา varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ต่ออีก 12 สัปดาห์ให้ผลดีต่อการ หยุดสูบบุหรี่ต่อเนื่องเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยความเป็นไปได้ที่จะหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องที่ สัปดาห์ที่ 24 หลังจากรักษาด้วยยา varenicline อีก 12 สัปดาห์ สูงเป็น 2.47 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ ได้รับยาหลอก ($p<0.0001$) ความเห็นอกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอกในด้านอัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่าง ต่อเนื่อง ยังคงอยู่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 (Odds Ratio=1.35, $p=0.0126$)

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปผลลัพธ์หลักของการศึกษา:

	varenicline n=602	ยาหลอก n=604	ความแตกต่าง (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
CA สัปดาห์ที่ 13-24	70.6%	49.8%	20.8% (15.4%, 26.2%)	2.47 (1.95, 3.15)
CA สัปดาห์ที่ 13-52	44.0%	37.1%	6.9% (1.4%, 12.5%)	1.35 (1.07, 1.70)

การกำหนดวันหยุดสูบบุหรี่แบบยืดหยุ่น:

มีการประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยา varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในการศึกษาที่ให้ผู้ป่วยกำหนดวันหยุดสูบบุหรี่เองแบบยืดหยุ่น ซึ่งรูปแบบการศึกษาเป็นแบบปกปิดผลทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในอาสาสมัคร 651 ราย อาสาสมัครจะถูกสุ่มให้ได้รับยา varenicline หรือยาหลอกในอัตราส่วน 3:1 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และมีการติดตามผลหลังการรักษาใน 12 สัปดาห์ถัดมา ในศึกษานี้ อาสาสมัคร 486 รายได้รับยา varenicline และอีก 165 รายได้รับยาหลอก ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้เลือกวันหยุดสูบบุหรี่หลังผ่านสัปดาห์แรกซึ่งมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น และก่อนเข้ารับการตรวจทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 5 ของการรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับยา varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่ที่ยืนยันจากระดับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ (rate of CO-confirmed abstinence) ที่สูงกว่าในช่วงสัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 12 (53.94%) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (19.4%) (odds ratio 6.03; 95% CI 3.80, 9.56; $p < 0.0001$) และในช่วงสัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 24 (35.2%) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (12.73%) (odds ratio 4.45; 95% CI 2.62, 7.55; $p < 0.0001$) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้ มีความคล้ายคลึงกันกับการศึกษาที่ยาก่อนวางตลาด ทั้งทางเชิงลักษณะและปริมาณ

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปผลลัพธ์หลักของการศึกษา:

	varenicline n=486	ยาหลอก n=165	Odds ratio (95% CI), ค่า p
CA สัปดาห์ที่ 9-12	53.9%	19.4%	6.03 (3.80, 9.56) $p < 0.0001$
CA สัปดาห์ที่ 9-24	35.2%	12.7%	4.45 (2.62, 7.55) $p < 0.0001$

การศึกษาในอาสาสมัครที่กลับมารักษาอีกครั้ง (re-treated) ด้วย Varenicline:

มีการประเมินยา varenicline ในการศึกษาแบบปกปิดผลทั้งสองทางที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 494 ราย ที่เคยพยายามหยุดสูบบุหรี่ด้วย varenicline มาก่อนแล้ว และไม่สามารถหยุดสูบบุหรี่ได้สำเร็จหรือกลับมาสูบบุหรี่ใหม่หลังจากการรักษา อาสาสมัครได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับ varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (N=249) หรือยาหลอก (N=245) ในช่วงการรักษานาน 12 สัปดาห์ และติดตามผลนานสูงสุด 40 สัปดาห์หลังการรักษา ผู้ป่วยในการศึกษานี้เคยใช้ varenicline เพื่อพยายามหยุดสูบบุหรี่ในอดีต (เป็นระยะเวลาการรักษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์) อย่างน้อย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา และได้สูบบุหรี่มาเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่ได้รับ varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่ที่ยืนยันโดยการวัดปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ (rate of CO-confirmed abstinence) ที่สูงกว่าในช่วงสัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 12 (45.0%) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (11.8%) (odds ratio 7.08; 95% CI 4.34, 11.55; $p < 0.0001$) และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 52 (20.1%) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (3.3%) (odds ratio 9.00; 95% CI 3.97, 20.41; $p < 0.0001$)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้ มีความคล้ายคลึงกันกับเหตุการณ์ที่พบในการศึกษาก่อนยาวางตลาด ทั้งทางด้านลักษณะและปริมาณ

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปผลลัพธ์หลักของการศึกษา:

	varenicline n=249	ยาหลอก n=245	Odds ratio (95% CI), ค่า p
CA สัปดาห์ที่ 9-12	45.0%	11.8%	7.08 (4.34, 11.55) $p < 0.0001$
CA สัปดาห์ที่ 9-52	20.1%	3.3%	9.00 (3.97, 20.41) $p < 0.0001$

การหยุดสูบบุหรี่แบบค่อยเป็นค่อยไป:

มีการประเมินการใช้ยา varenicline ในการศึกษาแบบปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก เป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,510 คน ที่ไม่สามารถหรือไม่ได้ตั้งใจหยุดสูบบุหรี่ภายใน 4 สัปดาห์ แต่ตั้งใจที่จะค่อยๆ ลดการสูบบุหรี่ของตนลงตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ก่อนที่จะหยุดสูบบุหรี่ ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกสุ่มให้ได้รับ varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ($n=760$) หรือยาหลอก ($n=750$) เป็นเวลา 24 สัปดาห์ และติดตามผลหลังจากการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับคำสั่งให้ลดจำนวนบุหรี่ที่สูบลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ภายในวันสุดท้ายของการรักษา 4 สัปดาห์แรก ตามด้วยการลดลงอีกร้อยละ 50 ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา โดยตั้งเป้าให้หยุดสูบบุหรี่โดยสิ้นเชิงภายใน 12 สัปดาห์ หลังจากกระยะลดการสูบบุหรี่ 12 สัปดาห์แรกแล้ว ผู้เข้าร่วมการศึกษารับการรักษาต่ออีก 12 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่ต่อเนื่องสูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ณ สัปดาห์ที่ 15 จนถึงสัปดาห์ที่ 24 (32.1% เทียบกับ 6.9%; odds ratio 8.74; 95% CI 6.09, 12.53; $p < 0.0001$) และสัปดาห์ที่ 21 จนถึงสัปดาห์ที่ 52 (27.0% เทียบกับ 9.9%; odds ratio 4.02; 95% CI 2.94, 5.50; $p < 0.0001$)

ข้อมูลความปลอดภัยของ varenicline ในการศึกษานี้สอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาก่อนวางจำหน่าย

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปผลลัพธ์หลักของการศึกษา:

	Varenicline n=760	ยาหลอก n=750	Odds ratio (95% CI), ค่า p
CA สัปดาห์ที่ 15-24	32.1%	6.9%	8.74 (6.09, 12.53) p<0.0001
CA สัปดาห์ที่ 21-52	27.0%	9.9%	4.02 (2.94, 5.50) p<0.0001

การศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด:

มีการประเมินยา varenicline ในการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดผลทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวแทนควบคุม ในอาสาสมัคร 703 รายที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด (นอกเหนือหรือเพิ่มเติมจากความดันโลหิตสูง) ที่อาการคงที่ ซึ่งได้รับการวินิจฉัยนานเกินกว่า 2 เดือน อาสาสมัครอายุ 35 ถึง 75 ปี ได้รับการสุ่มให้รับประทานยา varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือยาหลอก ในช่วงการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และติดตามหลังการรักษาเป็นเวลา 40 สัปดาห์ อาสาสมัครที่ได้รับยา varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องที่ได้รับการยืนยันระหว่างสัปดาห์ที่ 9 ถึง 12 (47.3%) สูงกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (14.3%) (odds ratio 6.05; 95% CI 4.13, 8.86; p<0.0001) และจากสัปดาห์ที่ 9 ถึง 52 (19.8%) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (7.4%) (odds ratio 3.19; 95% CI 1.97, 5.18; p<0.0001) การเสียชีวิตและเหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงที่เกิดขึ้นในช่วง 52 สัปดาห์ของการศึกษา (treatment-emergent หรือ non-treatment-emergent) ได้รับการตัดสินโดยคณะกรรมการอิสระซึ่งถูกปกปิดผล (blinded, independent committee) เหตุการณ์ treatment-emergent ที่ได้รับการวินิจฉัยต่อไปนี้เป็นความถี่มากกว่าหรือเท่ากับ 1% ในแต่ละกลุ่มการรักษาทั้งสอง: โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งยังไม่ถึงแก่ความตาย (nonfatal myocardial infarction) (ร้อยละ 1.1 ในกลุ่มที่ได้รับ varenicline เทียบกับร้อยละ 0.3 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) และกลุ่มที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากอาการเจ็บหน้าอก (angina pectoris) (ร้อยละ 0.6 เทียบกับร้อยละ 1.1) การติดตามผลระหว่างที่ไม่ได้รับการรักษาจนถึง 52 สัปดาห์ เหตุการณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยซึ่งมีความถี่มากกว่าหรือเท่ากับ 1% รวมไปถึงความต้องการการทำการ coronary revascularization (ร้อยละ 2.0 เทียบกับร้อยละ 0.6) การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากอาการเจ็บหน้าอก (angina pectoris) (ร้อยละ 1.7 เทียบกับร้อยละ 1.1) โรคของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease (PVD)) ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรก หรือการได้รับการทำหัตถการสำหรับโรคของหลอดเลือดส่วนปลาย (1.4% เทียบกับ 0.6%) ผู้ป่วยบางราย

ต้องเข้ารับการเปิดหลอดเลือดหัวใจ (coronary revascularization) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งยังไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) และเข้าพักรักษาตัวโรงพยาบาลเพราะอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงหัวใจไม่เพียงพอ (angina pectoris) การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 3 ที่ได้รับยา varenicline และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 0.6 ในช่วงการศึกษา 52 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปผลลัพธ์หลักของการศึกษา:

	varenicline n=353	ยาหลอก n=350	Odds ratio (95% CI), ค่า p
CA สัปดาห์ที่ 9-12	47.3%	14.3%	6.05 (4.13, 8.86) p<0.0001
CA สัปดาห์ที่ 9-52	19.8%	7.4%	3.19 (1.97, 5.18) p<0.0001

การศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัยทางหัวใจและหลอดเลือดในอาสาสมัครที่มีและไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช:

ในการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัยทางหัวใจและหลอดเลือดในอาสาสมัครที่มีและไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช (การศึกษาตั้งต้น) และในการศึกษาส่วนขยายแบบไม่มีการรักษา มีการประเมินความปลอดภัยทางหัวใจและหลอดเลือด (CV) จาก varenicline ในการศึกษาตั้งต้นดังกล่าว (N=8,058) มีการสุ่มเลือกอาสาสมัครอายุ 18-75 ปี ที่สูบบุหรี่ตั้งแต่ 10 มวนขึ้นไปต่อวันในอัตราส่วน 1:1:1:1 ให้ได้รับ varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง bupropion SR 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แผ่นแปะทดแทน nicotine (NRT) 21 มิลลิกรัม/วัน โดยค่อย ๆ ลดยาลงหรือให้ยาหลอกสำหรับช่วงการรักษา 12 สัปดาห์ จากนั้นมีการติดตามผลเป็นเวลาอีก 12 สัปดาห์หลังจากการรักษา การศึกษาส่วนขยายแบบไม่มีการรักษา ดังกล่าวลงทะเบียนรับอาสาสมัคร 4,595 รายจากทั้งหมด 6,293 ราย ซึ่งเสร็จสิ้นการศึกษาตั้งต้นดังกล่าว เข้าร่วม และมีการติดตามผลจนถึงสัปดาห์ที่ 52 อาสาสมัคร 1,749 ราย (ร้อยละ 21.7) จากอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาทั้งหมดมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลาง และ 644 ราย (ร้อยละ 8.0) มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูงตามที่กำหนดโดยคะแนน Framingham

จุดยุติหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ เวลาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) ซึ่งหมายถึง การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ไม่เป็นอันตรายถึงตายได้ หรือโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่เป็นอันตรายถึงตายได้ระหว่างการ

รักษา โดยการเสียชีวิตและเหตุการณ์หัวใจและหลอดเลือดต่าง ๆ ผ่านการตัดสินจากคณะกรรมการอิสระที่
 ถูกปิดข้อมูล

ตารางต่อไปนี้แสดงอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือดและสัดส่วนความ
 เสี่ยงเทียบกับยาหลอกสำหรับทุกกลุ่มการรักษาระหว่างการรักษา และจำนวนสะสมสำหรับการรักษาบวก
 30 วัน และจนถึงสิ้นสุดการรักษา:

	varenicline N=2,016	bupropion N=2,006	NRT N=2,022	ยาหลอก N=2,014
ระหว่างการรักษา				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	4 (0.20)
สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) เทียบกับยาหลอก	0.29 (0.05, 1.68)	0.50 (0.10, 2.50)	0.29 (0.05, 1.70)	
ระหว่างการรักษาบวก 30 วัน				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	2 (0.10)	4 (0.20)
สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) เทียบกับยาหลอก	0.29 (0.05, 1.70)	0.51 (0.10, 2.51)	0.50 (0.10, 2.48)	
จนถึงสิ้นสุดการศึกษา				
MACE, n (%)	3 (0.15)	9 (0.45)	6 (0.30)	8 (0.40)
สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) เทียบกับยาหลอก	0.39 (0.12, 1.27)	1.09 (0.42, 2.83)	0.75 (0.26, 2.13)	

มีการแสดงอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือด + (ซึ่งหมายถึง เหตุการณ์
 ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือดใด ๆ หรือการเริ่มต้นใหม่หรือการทรุดลงของโรคหลอดเลือด
 ส่วนปลาย (PVD) ที่ต้องได้รับการดูแลรักษา จำเป็นต้องมีการทำ coronary revascularization หรือการเข้า
 รักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่) และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุสำหรับทุกกลุ่ม
 การรักษาระหว่างการรักษา และจำนวนสะสมสำหรับการรักษาบวก 30 วัน และจนถึงสิ้นสุดการรักษาใน
 ตารางต่อไปนี้

	varenicline N=2,016	bupropion N=2,006	NRT N=2,022	ยาหลอก N=2,014
ระหว่างการรักษา				
MACE+, n (%)	5 (0.25)	4 (0.20)	2 (0.10)	5 (0.25)
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ, n (%)	0	2 (0.10)	0	2 (0.10)
ระหว่างการรักษาบวก 30 วัน				
MACE+, n (%)	5 (0.25)	4 (0.20)	3 (0.15)	7 (0.35)
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ, n (%)	0	2 (0.10)	0	2 (0.10)
จนถึงสิ้นสุดการศึกษา				
MACE+, n (%)	10 (0.50)	15 (0.75)	10 (0.49)	12 (0.60)
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ, n (%)	2 (0.10)	4 (0.20)	3 (0.15)	4 (0.20)

การใช้ varenicline, bupropion และ NRT ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้สูบบุหรี่ที่ได้รับการรักษาเป็นเวลาสูงสุด 12 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นเวลาสูงสุด 1 ปี เมื่อเทียบกับยาหลอก แม้ว่าเนื่องจากเหตุการณ์โดยรวมมีจำนวนค่อนข้างต่ำ จึงไม่สามารถชี้ขาดความสัมพันธ์ได้ทั้งหมดก็ตาม จำนวนอาสาสมัครที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือด + และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ คล้ายคลึงกันหรือต่ำกว่าสำหรับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease):

การประเมินยา varenicline ในการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดผลทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในอาสาสมัคร 499 รายที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระดับน้อยถึงปานกลางที่มี post-bronchodilator FEV1/FVC <70% และ FEV1 $\geq$ 50% ของค่าปกติที่ทำนายไว้ อาสาสมัครอายุตั้งแต่ 35 ปี ได้รับการสุ่มเพื่อรับประทานยา varenicline 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือยาหลอก ในช่วงการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และติดตามหลังการรักษาไปอีก 40 สัปดาห์ อาสาสมัครที่ได้รับยา varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องที่ได้รับการยืนยันระหว่างสัปดาห์ที่ 9 ถึง 12 (42.3%) สูงกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (8.8%) (odds ratio 8.40; 95% CI 4.99, 14.14; p<0.0001) และจากสัปดาห์ที่ 9 ถึง 52 (18.6%) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (5.6%) (odds ratio 4.04; 95% CI 2.13, 7.67; p<0.0001) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้เหมือนกับเหตุการณ์ที่พบในการศึกษาก่อนการวางตลาดทั้งในด้านปริมาณและลักษณะ

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปผลลัพธ์หลักของการศึกษา:

	varenicline n=248	ยาหลอก n=251	Odds ratio (95% CI), ค่า p
CA สัปดาห์ที่ 9-12	42.3%	8.8%	8.40 (4.99, 14.14) p<0.0001
CA สัปดาห์ที่ 9-52	18.6%	5.6%	4.04 (2.13, 7.67) p<0.0001

การศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะ *Major Depressive Disorder*:

การประเมินยา varenicline ในการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดผลทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในอาสาสมัคร 525 รายที่มีภาวะ *Major Depressive Disorder* แต่ไม่มีลักษณะของโรคจิต (DSM-IV TR) และได้รับการรักษาด้วยยาต้านอาการซึมเศร้าอย่างต่อเนื่องและ/หรือเป็นผู้ที่เคยมีภาวะ *Major Depressive Disorder* ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมาและสามารถรักษาจนหายได้สำเร็จ อาสาสมัครอายุ 18 ถึง 75 ปี ได้รับการสุ่มให้ได้รับ varenicline 1 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือยาหลอกในช่วงการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นจึงติดตามผลหลังจากการรักษาเป็นเวลา 40 สัปดาห์ อาสาสมัครที่ได้รับยา varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องที่ได้รับการยืนยันระหว่างสัปดาห์ที่ 9 ถึง 12 (35.9%) สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (15.6%) (odds ratio 3.35; 95% CI 2.16, 5.21; p<0.0001) และระหว่างสัปดาห์ที่ 9 ถึง 52 (20.3%) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (10.4%) (odds ratio 2.36; 95% CI 1.40, 3.98; p=0.0011)

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นน้อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา varenicline เทียบกับกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก คือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 27.0 เทียบกับ ร้อยละ 10.4) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 16.8 เทียบกับ ร้อยละ 11.2) ผื่นผื่นปกติ (ร้อยละ 11.3 เทียบกับ ร้อยละ 8.2) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 10.9 เทียบกับ ร้อยละ 4.8) และหงุดหงิด (ร้อยละ 10.9 เทียบกับ ร้อยละ 8.2) นอกจากนี้ มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวชที่พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (varenicline หรือยาหลอก ตามลำดับ) ได้แก่ อาการวิตกกังวล (ร้อยละ 7.0 เทียบกับ ร้อยละ 9.3) กระสับกระส่าย (ร้อยละ 6.6 เทียบกับ ร้อยละ 4.1) ภาวะซึมเศร้า (ร้อยละ 6.6 เทียบกับ ร้อยละ 4.8) ภาวะตื่นเครียด (ร้อยละ 3.5 เทียบกับ ร้อยละ 3.0) อารมณ์หดหู่ (ร้อยละ 2.7 เทียบกับ ร้อยละ 3.7) ความผิดปกติในการนอนหลับ (ร้อยละ 2.7 เทียบกับ ร้อยละ 1.5) มีทำที่ไม่เป็นมิตร (ร้อยละ 2.0 เทียบกับ ร้อยละ 0.4) และกระวนกระวาย (ร้อยละ 2.0 เทียบกับ ร้อยละ 1.9) มาตรการระดับทางจิตเวชไม่ได้แสดงความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา varenicline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่พบว่าภาวะซึมเศร้าโดยรวมทรุดลงในการศึกษาทั้งสองกลุ่ม

ร้อยละของอาสาสมัครที่มีความคิดและ/หรือพฤติกรรมฆ่าตัวตายคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา varenicline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกทั้งในช่วงการรักษา (ร้อยละ 6.0 และ ร้อยละ 7.5 ตามลำดับ) และช่วงการติดตามผลโดยไม่มีการรักษา (ร้อยละ 6.2 และ ร้อยละ 5.8 ตามลำดับ) มีการทำร้ายตนเองโดยเจตนา/มีความเป็นไปได้ที่จะพยายามฆ่าตัวตายในระหว่างการรักษา (วันที่ 73) 1 เหตุการณ์ในอาสาสมัครที่มีประวัติติดแอลกอฮอล์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของการฆ่าตัวตายในอาสาสมัครรายหนึ่งซึ่งเสียชีวิตด้วยการใช้ยาเสพติดเกินขนาดในวันที่ 76 หลังจากการให้ยาที่ศึกษาครั้งสุดท้ายในกลุ่มที่ได้รับยา varenicline

ตารางต่อไปนี้เป็นสรุปประสิทธิผลหลักจากการศึกษา:

	Varenicline n=256	ยาหลอก n=269	Odds ratio (95% CI), ค่า p
CA สัปดาห์ที่ 9-12	35.9	15.6	3.35 (2.16, 5.21) p<0.0001
CA สัปดาห์ที่ 9-52	20.3	10.4	2.36 (1.40, 3.98) p=0.0011

การศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นโรค *Stable Schizophrenia* หรือ *Schizoaffective Disorder*:

มีการประเมินความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อยาของยา varenicline ในการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งสองทาง กับผู้สูบบุหรี่จำนวน 128 ราย ซึ่งเป็นโรค schizophrenia หรือ schizoaffective disorder ที่อาการคงที่และรับประทานยาต้านอาการโรคจิตอยู่ โดยถูกสุ่มให้ได้รับยา varenicline (1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) หรือยาหลอกในอัตราส่วน 2:1 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ติดตามผลโดยไม่ใช้ยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา varenicline คือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 23.8 เทียบกับ ร้อยละ 14.0 ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 10.7 เทียบกับ ร้อยละ 18.6 ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) และอาเจียน (ร้อยละ 10.7 เทียบกับ ร้อยละ 9.3 ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่ได้รับรายงานนั้น อาการนอนไม่หลับ เป็นอาการไม่พึงประสงค์เดียวที่มีการรายงานในทั้งสองกลุ่มการรักษามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ของอาสาสมัคร และมีอัตราการเกิดในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา varenicline สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 9.5 เทียบกับ ร้อยละ 4.7)

โดยรวม ไม่พบอาสาสมัครที่มีอาการ schizophrenia ทรุดลงในทั้งสองกลุ่มการรักษา เมื่อใช้แบบประเมินทางจิตเวชในการวัด (psychiatric scale) และไม่มีการเปลี่ยนแปลง extra-pyramidal signs ในภาพรวม

เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีรายงานอาสาศมัครในกลุ่มที่ได้รับยา varenicline ที่มีความคิดฆ่าตัวตายหรือมีพฤติกรรมฆ่าตัวตายในช่วงระหว่างก่อนเข้าร่วมการรักษา (ประวัติเดิม) และในช่วงเวลาหลังสิ้นสุดการรักษา (ในวันที่ 33 ถึงวันที่ 85 ภายหลังได้รับยาครั้งสุดท้าย) เป็นสัดส่วนที่สูงกว่า ในช่วงระหว่างการรักษา อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการฆ่าตัวตายมีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการศึกษาด้วยยา varenicline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 11 เทียบกับ ร้อยละ 9.3 ตามลำดับ) ร้อยละของอาสาศมัครซึ่งเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการฆ่าตัวตายระหว่างการรักษา เปรียบเทียบกับหลังการรักษา ไม่มีความเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยา varenicline แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละของการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวลดลงในช่วงหลังการรักษา ไม่มีการฆ่าตัวตายที่ประสบผลสำเร็จ พบความพยายามที่จะฆ่าตัวตายในอาสาศมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยา varenicline หนึ่งราย ซึ่งประวัติเดิมระบุไว้เคยทำเช่นนี้แล้วหลายครั้ง ข้อมูลที่มีอยู่อย่างจำกัดจากการศึกษาเพียงชิ้นเดียวนี้ยังไม่เพียงพอที่จะสรุปผลอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวไม่ได้บ่งชี้ว่าการใช้ยา varenicline จะเป็นสาเหตุหรือเพิ่มการฆ่าตัวตายในอาสาศมัครที่เป็นโรค stable schizophrenia หรือ schizoaffective disorder

การศึกษาความปลอดภัยทางจิตประสาทในอาสาศมัครที่มีและไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช:

มีการประเมินการใช้ varenicline ในการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทางที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาออกฤทธิ์และยาหลอก ซึ่งรวมทั้งอาสาศมัครที่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช (กลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช (psychiatric cohort) จำนวน 4,074 ราย) และอาสาศมัครที่ไม่มีประวัติความผิดปกติทางจิตเวช (กลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช (non-psychiatric cohort) จำนวน 3,984 ราย) เข้ามาร่วมในการศึกษา อาสาศมัครที่มีอายุ 18-75 ปี และสูบบุหรี่วันละ 10 มวนหรือมากกว่าถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1:1:1 เพื่อรับ varenicline ในขนาด 1 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง bupropion SR ขนาด 150 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง แผ่นแปะ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy patch [NRT]) ขนาด 21 มิลลิกรัม/วันโดยค่อยๆ ลดยาลง หรือยาหลอกในระยะให้การรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และจากนั้นจะมีการติดตามอาการของอาสาศมัครในระยะหลังการรักษาเป็นเวลาอีก 12 สัปดาห์

จุดยุติหลักด้านความปลอดภัยคือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวม (NPS) ดังต่อไปนี้: อาการวิตกกังวล ซึมเศร้า รู้สึกผิดปกติ หรือเกรี้ยวกราดที่มีระดับร้ายแรง และอาการกระสับกระส่าย ก้าวร้าว หลงผิด ประสาทหลอน คิดฆ่าผู้อื่น ฟังพลาวัน ตื่นตระหนก จิตหวาดระแวง วิกฤตจิต คิดฆ่าตัวตาย มีพฤติกรรมฆ่าตัวตาย หรือฆ่าตัวตายได้สำเร็จที่มีระดับความรุนแรงปานกลางหรือร้ายแรง (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา)

ตารางต่อไปนี้แสดงอัตราการเกิดจุดยุติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวม (NPS) ที่จำแนกตามกลุ่มรักษาและความต่างของความเสี่ยง (risk differences [RDs]) (95% CI) เมื่อเทียบกับยาหลอกในกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช พร้อมแจกแจงองค์ประกอบแต่ละตัวของจุดยุติ และยังคงแสดงกลุ่มย่อยของจุดยุติซึ่งรวบรวมเฉพาะด้วยเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในระดับร้ายแรงเท่านั้น:

	กลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช N=3984			
	Varenicline	Bupropion	NRT	ยาหลอก
จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา	990	989	1006	999
จุดยุติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวม n (%)	13 (1.3)	22 (2.2)	25 (2.5)	24 (2.4)
RD (95% CI) เทียบกับยาหลอก	-1.28 (-2.40, -0.15)	-0.08 (-1.37, 1.21)	-0.21 (-1.54, 1.12)	
องค์ประกอบของจุดยุติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวม n (%):				
วิตกกังวล ^a	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)
ซึมเศร้า ^a	1 (0.1)	0	0	0
รู้สึกผิดปกติ ^a	0	0	0	0
เกรี้ยวกราด ^a	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
กระสับกระส่าย ^b	10 (1.0)	11 (1.1)	19 (1.9)	11 (1.1)
ก้าวร้าว ^b	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
หลงผิด ^b	0	0	1 (0.1)	0
ประสาทหลอน ^b	1 (0.1)	0	0	0
คิดฆ่าผู้อื่น ^b	0	0	1 (0.1)	0
ฟังพลา ^b	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
ตื่นตระหนก ^b	0	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)
จิตหวาดระแวง ^b	0	1 (0.1)	0	0
วิกลจริต ^b	0	0	1 (0.1)	0
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย ^b	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
คิดฆ่าตัวตาย ^b	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
ฆ่าตัวตายได้สำเร็จ ^b	0	0	0	1 (0.1)

	กลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช			
	N=3984			
	Varenicline	Bupropion	NRT	ยาหลอก
จุดยุติของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวมทั้งมีอาการในระดับร้ายแรง n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)
องค์ประกอบของจุดยุติของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่มีอาการในระดับร้ายแรง n (%):				
วิตกกังวล ^a	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)
ซึมเศร้า ^a	1 (0.1)	0	0	0
รู้สึกผิดปกติ ^a	0	0	0	0
เกรี้ยวกราด ^a	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
กระสับกระส่าย ^a	0	0	2 (0.2)	0
ก้าวร้าว ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
หลงผิด ^a	0	0	0	0
ประสาทหลอน ^a	0	0	0	0
คิดฆ่าผู้อื่น ^a	0	0	0	0
ฟังพลา ^a	0	0	0	0
ตื่นตระหนก ^a	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
จิตหวาดระแวง ^a	0	0	0	0
วิกลจริต ^a	0	0	0	0
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย ^a	0	1 (0.1)	0	0
คิดฆ่าตัวตาย ^a	0	0	0	1 (0.1)
ฆ่าตัวตายได้สำเร็จ ^a	0	0	0	1 (0.1)

AE=เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ^aระดับ=เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอาการในระดับร้ายแรง; ^bระดับ=เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอาการในระดับปานกลางและร้ายแรง NRT=แผ่นแปะ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy patch)

ในกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช พบว่าอัตราของเหตุการณ์ในจุดยุติรวมต่ำในทุกกลุ่มการรักษาและในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ล้วนมีความคล้ายคลึงกันหรือต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก: ความต่างของความเสีย (RDs (95% Confidence Interval [CI])) สำหรับกลุ่มที่ใช้ varenicline อยู่ที่ร้อยละ -1.28 (-2.40, -0.15) สำหรับกลุ่มที่ใช้ bupropion อยู่ที่ร้อยละ -0.08 (-1.37, 1.21) และสำหรับ

กลุ่มที่ใช้ NRT อยู่ที่ร้อยละ -0.21 (-1.54, 1.12) เมื่อเทียบกับยาหลอก การใช้ varenicline, bupropion และ NRT ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทในจุดยุติหลักรวมเมื่อเทียบกับยาหลอก (95% CI ต่ำกว่าศูนย์หรือรวมค่าที่เป็นศูนย์) ในกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช และในทำนองเดียวกันการใช้ varenicline ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทในจุดยุติหลักรวมเมื่อเทียบกับการใช้ bupropion หรือ NRT ในกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช (ร้อยละ -1.19 (-2.30, -0.09) และร้อยละ -1.07 (-2.21, 0.08) ตามลำดับ)

ในกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช ร้อยละของอาสาสมัครที่คิดฆ่าตัวตายและ/หรือมีพฤติกรรมฆ่าตัวตาย ซึ่งจัดตาม Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ varenicline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในระยะให้การรักษา และในระยะติดตามอาการซึ่งไม่มีการรักษาดังที่ได้แสดงไว้ในตารางดังต่อไปนี้:

	กลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช			
	N=3984			
	Varenicline N=990 n (%)	Bupropion N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	ยาหลอก N=999 n (%)
ในระยะให้การรักษา				
จำนวนที่ได้รับการประเมิน	988	983	996	995
พฤติกรรมฆ่าตัวตายและ/หรือคิดฆ่าตัวตาย	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
คิดฆ่าตัวตาย	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
ในระยะติดตามอาการ				
จำนวนที่ได้รับการประเมิน	807	816	800	805
พฤติกรรมฆ่าตัวตายและ/หรือคิดฆ่าตัวตาย	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย	0	1 (0.1)	0	0
คิดฆ่าตัวตาย	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

มีการฆ่าตัวตายที่สำเร็จหนึ่งราย ซึ่งเกิดขึ้นในระยะให้การรักษาในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกในกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช

ตารางดังต่อไปนี้แสดงอัตราของจุดยุติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวม ซึ่งจำแนกตามกลุ่มการรักษาและความต่างของความเสี่ยง (RDs) (95% CI) เทียบกับยาหลอกในกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช พร้อมแจกแจงองค์ประกอบแต่ละด้านของจุดยุติ และยังแสดงกลุ่มย่อยของจุดยุติซึ่งรวบรวมเฉพาะเหตุการณ์ที่อยู่ในระดับร้ายแรงด้วย:

	กลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช N=4074			
	Varenicline	Bupropion	NRT	ยาหลอก
จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา	1026	1017	1016	1015
จุดยุติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวม, n (%)	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
RD (95% CI) เทียบกับยาหลอก	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
องค์ประกอบของจุดยุติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาท n (%):				
วิตกกังวล ^a	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
ซึมเศร้า ^a	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
รู้สึกผิดปกติ ^a	0	1 (0.1)	0	0
เกรี้ยวกราด ^a	0	0	0	0
กระสับกระส่าย ^b	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
ก้าวร้าว ^b	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.9)
หลงผิด ^b	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ประสาทหลอน ^b	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
คิดฆ่าผู้อื่น ^b	0	0	0	0
ฟังพลา ^b	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
ตื่นตระหนก ^b	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
จิตหวาดระแวง ^b	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
วิกลจริต ^b	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)

	กลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช N=4074			
	Varenicline	Bupropion	NRT	ยาหลอก
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย ^b	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
คิดฆ่าตัวตาย ^b	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
ฆ่าตัวตายได้สำเร็จ ^b	0	0	0	0
จุดยุติของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทรวมที่มีอาการในระดับร้ายแรง n (%)	14 (1.4)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)
องค์ประกอบของจุดยุติของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่มีอาการในระดับร้ายแรง n (%):				
วิตกกังวล ^a	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
ซึมเศร้า ^a	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
รู้สึกผิดปกติ ^a	0	1 (0.1)	0	0
เกรี้ยวกราด ^a	0	0	0	0
กระสับกระส่าย ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	2 (0.2)
ก้าวร้าว ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
หลงผิด ^a	0	0	0	0
ประสาทหลอน ^a	0	1 (0.1)	0	0
คิดฆ่าผู้อื่น ^a	0	0	0	0
ฟังพลา ^a	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
ตื่นตระหนก ^a	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
จิตหวาดระแวง ^a	0	0	0	0
วิกลจริต ^a	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
คิดฆ่าตัวตาย ^a	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ฆ่าตัวตายได้สำเร็จ ^a	0	0	0	0

AE=เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์; าระดับ=เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอาการในระดับร้ายแรง;

^bระดับ=เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอาการในระดับปานกลางและร้ายแรง

NRT=แผ่นแปะ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy patch)

มีรายงานเหตุการณ์ในผู้ป่วยกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวชในแต่ละกลุ่มการรักษามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มประชากรที่ไม่มีความผิดปกติทางจิตเวช ในกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวชนั้นพบว่าในแต่ละกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ล้วนมีอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ในจุดยุติรวมสูงกว่ากลุ่มยาหลอก: RDs (95%CI) ของ varenicline เมื่อเทียบกับยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 1.59 (-0.42, 3.59) bupropion อยู่ที่ร้อยละ 1.78 (-0.24, 3.81) และ NRT อยู่ที่ร้อยละ 0.37 (-1.53, 2.26) การใช้ varenicline, bupropion และ NRT ในกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวชไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทในจุดยุติหลักรวมเมื่อเทียบกับยาหลอก (95% CIs รวมค่าศูนย์) และในทำนองเดียวกัน การใช้ varenicline ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทในจุดยุติหลักรวมเมื่อเทียบกับการใช้ bupropion หรือ NRT ในกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช (ร้อยละ -0.20 (-2.34, 1.95) และร้อยละ 1.22 (-0.81, 3.25) ตามลำดับ)

ในกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช ร้อยละของอาสาสมัครที่มีความคิดฆ่าตัวตาย และ/หรือมีพฤติกรรมฆ่าตัวตาย ซึ่งจัดตาม Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ varenicline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในระยะให้การรักษา และในระยะติดตามอาการซึ่งไม่มีการรักษาดังที่ได้แสดงไว้ในตารางดังต่อไปนี้:

	กลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช N=4074			
	Varenicline N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	ยาหลอก N=1015 n (%)
ในระยะให้การรักษา				
จำนวนที่ได้รับการประเมิน	1017	1012	1006	1006
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย และ/หรือคิดฆ่าตัวตาย	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
คิดฆ่าตัวตาย	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)
ในระยะติดตามอาการ				
จำนวนที่ได้รับการประเมิน	833	836	824	791
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย และ/หรือคิดฆ่าตัวตาย	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
พฤติกรรมฆ่าตัวตาย	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
คิดฆ่าตัวตาย	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

NRT=แผ่นแปะ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy patch)

ไม่มีรายงานการฆ่าตัวตายได้สำเร็จในกลุ่มประชากรที่มีความผิดปกติทางจิตเวช

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุดในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline ในการศึกษาที่มีความคล้ายคลึงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สังเกตพบในการศึกษาก่อนวางจำหน่าย ในห้องทดลอง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 จากกลุ่มประชากรในการศึกษาทั้งหมดคือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 25.3 เทียบกับร้อยละ 6.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 12.2 เทียบกับร้อยละ 9.9 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

ในประชากรทั้งสองกลุ่มนั้น อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline มีอัตราการหยุดสูบบุหรี่ที่ยืนยันจากระดับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ (CO-confirmed abstinence) สูงกว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 และในสัปดาห์ที่ 9 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 24 เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย bupropion, แผ่นแปะ nicotine ทดแทน และยาหลอก

สรุปผลทางประสิทธิผลหลักได้แสดงไว้ในตารางดังต่อไปนี้:

	กลุ่มประชากรที่ไม่มี ความผิดปกติทางจิตเวช	กลุ่มประชากรที่มี ความผิดปกติทางจิตเวช
CAR 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%)
ยาหลอก	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
การเปรียบเทียบการรักษา: Odds ratio (95% CI), p value		
Varenicline เทียบกับยาหลอก	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11), P<0.0001
Bupropion เทียบกับยาหลอก	2.26 (1.80, 2.85), P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39), P<0.0001
NRT เทียบกับยาหลอก	2.30 (1.83, 2.90), P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55), P<0.0001
Varenicline เทียบกับ Bupropion	1.77 (1.46, 2.14), P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14), P<0.0001
Varenicline เทียบกับ NRT	1.74 (1.43, 2.10), P<0.0001	1.62 (1.32, 1.99), P<0.0001
CAR 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%)
ยาหลอก	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)
การเปรียบเทียบการรักษา: Odds ratio (95% CI), p value		
Varenicline เทียบกับยาหลอก	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29), P<0.0001
Bupropion เทียบกับยาหลอก	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36), P<0.0001
NRT เทียบกับยาหลอก	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007
Varenicline เทียบกับ Bupropion	1.49 (1.20, 1.85) P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
Varenicline เทียบกับ NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CAR=อัตราการหยุดสูบบุหรี่ (continuous abstinence rate); CI=ช่วงความเชื่อมั่น; NRT=แผ่นแปะ nicotine ทดแทน (nicotine replacement therapy patch)

ความปลอดภัยทางจิตประสาท (Neuropsychiatric Safety) การวิเคราะห์หือภิมานและการศึกษาเชิงสังเกต:
 การวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกไม่พบหลักฐานของการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางจิตประสาทที่ร้ายแรงจากการรักษาด้วย varenicline เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนั้น การศึกษาเชิงสังเกตการณ์อิสระยังไม่พบข้อมูลที่สนับสนุนว่ามีการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางจิตประสาทที่ร้ายแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่

ได้รับการรักษาโดยการให้นิโคตินทดแทน (nicotine replacement therapy (NRT)) หรือ bupropion

การวิเคราะห์การศึกษาทางคลินิก:

มีการศึกษาแบบ meta-analysis ซึ่งใช้ข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่ม ปกปิดผลทั้งสองทางที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก 5 โครงการ มีผู้ป่วยเข้าร่วม 1907 ราย (ผู้ป่วย 1130 รายได้รับ varenicline และผู้ป่วย 777 รายได้รับยาหลอก) เพื่อประเมินการคิดฆ่าตัวตายและพฤติกรรมการฆ่าตัวตายซึ่งวัดโดย Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) การศึกษาแบบ meta-analysis นี้มีข้อมูลจากการศึกษา (N=127) ที่ทำการรักษาในผู้ป่วยที่มีประวัติโรค schizophrenia หรือโรค schizoaffective disorder หนึ่งโครงการ และการศึกษา (N=525) ที่ทำการรักษาในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคซึมเศร้า (depression) อีกหนึ่งโครงการ ผลการศึกษาไม่พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การคิดฆ่าตัวตาย และ/หรือพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก โดยมี Risk Ratio (RR) ที่ 0.79 (95% Confidence Interval [CI]: 0.46, 1.36) ดังแสดงในตารางด้านล่าง ผู้ป่วย 48 รายจากทั้งหมด 55 รายที่รายงานว่ามีความคิดฆ่าตัวตายหรือมีพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย (ได้รับ varenicline 24 ราย และได้รับยาหลอก 24 ราย) นั้นมาจากการศึกษาสองโครงการ ซึ่งรับผู้ป่วยที่มีประวัติของโรค schizophrenia โรค schizoaffective disorder หรือโรคซึมเศร้าเข้าร่วมการศึกษา ในการศึกษาอีกสามโครงการมีผู้ป่วยเพียงไม่กี่รายที่รายงานว่าเกิดเหตุการณ์เหล่านี้ (ได้รับ varenicline 4 รายและได้รับยาหลอก 3 ราย)

จำนวนของผู้ป่วยและ Risk Ratio (RR) ในการคิดฆ่าตัวตาย และ/หรือพฤติกรรมฆ่าตัวตายที่ได้รับรายงานตาม C-SSRS จากการศึกษารูปแบบ meta-analysis ที่ใช้ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก 5 โครงการ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง varenicline กับยาหลอก:

	Varenicline (N=1130)	ยาหลอก (N=777)
ผู้ป่วยที่มีความคิดฆ่าตัวตาย และ/หรือพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย* [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
จำนวนปีที่ผู้ป่วยได้รับยา (Patient-years of exposure)	325	217
Risk Ratio [#] (RR; 95% CI)	0.79 (0.46, 1.36)	

* ผู้ป่วยหนึ่งรายในแต่ละกลุ่มการรักษาเหล่านี้ได้รายงานถึงพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย

** ผู้ป่วยที่ประสบเหตุการณ์ภายใน 30 วันหลังการรักษา; ค่า % ไม่ได้ประเมินในการศึกษา

RR ของอัตราอุบัติการณ์ต่อ 100 patient years

มีการศึกษาแบบ meta-analysis ซึ่งใช้ข้อมูลจากการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดผลทั้งสองทางที่มี การควบคุมด้วยยาหลอก 18 โครงการเพื่อประเมินความปลอดภัยทางจิตประสาทของ varenicline การศึกษาเหล่านี้รวมถึงการศึกษา 5 โครงการที่ระบุไว้แล้วด้านบน ซึ่งวัดโดย C-SSRS และมีผู้ป่วยเข้า ร่วมทั้งสิ้น 8521 ราย (ผู้ป่วย 5072 รายได้รับ varenicline และผู้ป่วย 3449 รายได้รับยาหลอก) โดยผู้ป่วย บางรายมีภาวะทางจิตประสาท ผลการศึกษาแสดงว่าอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทาง จิตประสาทรวมหลายประเภท แต่ไม่นับความผิดปกติในการนอนหลับนั้นใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่ได้รับ การรักษาด้วย varenicline เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก โดยมี Risk Ratio (RR) ที่ 1.01 (95% CI: 0.88, 1.15) ข้อมูลที่ดึงมารวมกันจากการศึกษาทั้ง 18 โครงการเหล่านี้แสดงถึง อัตราอุบัติการณ์ที่คล้ายกันของเหตุการณ์ทางจิตประสาทแต่ละหมวดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ตารางด้านล่างแสดงเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ในหมวดต่าง ๆ ซึ่งเกี่ยวข้องกับความปลอดภัยทางจิตประสาทที่ได้รับรายงานเข้ามาบ่อยครั้ง ที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับ 1%) แต่ไม่รวมถึงความผิดปกติทางการนอนหลับและการรบกวนการนอนหลับ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 จากข้อมูล ที่รวบรวมจากการทดลองทางคลินิก 18 โครงการ:

	Varenicline N=5072	ยาหลอก N=3449
โรควิตกกังวลและอาการแสดงต่าง ๆ ; Anxiety disorders and symptoms (%)	253 (5.0)	206 (6.0)
โรคซึมเศร้าและความผิดปกติทางอารมณ์ ; Depressed mood disorders and disturbances (%)	179 (3.5)	108 (3.1)
ความผิดปกติทางอารมณ์ที่ไม่ได้จำแนกหมวดหมู่ไว้ ; Mood disorders and disturbances NEC* (%)	116 (2.3)	53 (1.5)

* NEC = Not Elsewhere Classified

ผลการคำนวณที่ได้ (ร้อยละ) ตรงกับจำนวนของผู้ป่วยที่รายงานเหตุการณ์

การศึกษาเชิงสังเกต:

มีการศึกษาเชิงสังเกต 4 โครงการ ซึ่งในแต่ละโครงการมีผู้ใช้ varenicline จำนวน 10,000 ถึง 30,000 ราย ในการวิเคราะห์ที่มีการปรับค่าแล้ว ซึ่งได้ทำการเปรียบเทียบความเสี่ยงของเหตุการณ์ทางจิตประสาทที่ ร้ายแรง รวมไปถึงการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะทางจิตประสาท ตลอดจนการทำร้าย ตนเองทั้งที่ถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย varenicline กับผู้ป่วยที่ได้รับ

การรักษาโดยการให้นิโคตินทดแทน (NRT) หรือ bupropion ทุกการศึกษาเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort studies) และรวมทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีประวัติทางจิตประสาททุกการศึกษาใช้วิธีทางสถิติในการควบคุมปัจจัยรบกวนต่างๆ รวมถึงแนวโน้มของแพทย์ที่มักจ่ายยา varenicline ให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มที่มีสุขภาพดีกว่า อย่างไรก็ตามก็อาจจะยังมีปัจจัยรบกวนตกค้างอยู่

การศึกษาใน 2 โครงการ ไม่พบความแตกต่างในความเสี่ยงของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะทางจิตประสาทระหว่างผู้ใช้ varenicline และผู้ใช้แผ่นนิโคติน (Hazard Ratio [HR] 1.14; 95% Confidence Interval [CI]: 0.56–2.34 ในการศึกษาโครงการแรก และ 0.76; 95% CI: 0.40-1.46 ในการศึกษาโครงการที่สอง) ความสามารถในการแยกความแตกต่างของการศึกษาทั้ง 2 โครงการนี้จำกัดการศึกษาโครงการที่สาม ไม่พบความแตกต่างในความเสี่ยงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินหรือเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลระหว่างผู้ใช้ varenicline และผู้ใช้ bupropion (HR 0.85; 95% CI: 0.55-1.30) รายงานหลังการวางจำหน่ายยาในท้องตลาดพบว่า bupropion อาจมีความเกี่ยวเนื่องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทการศึกษาโครงการที่สี่ ไม่พบหลักฐานว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการทำร้ายตนเองทั้งที่ถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต (HR 0.88; 95% CI: 0.52-1.49) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา varenicline เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดย NRT การเกิดเหตุการณ์การฆ่าตัวตายพบน้อยมากในช่วงสามเดือนหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาใดๆ (2 รายจากผู้ใช้ varenicline จำนวน 31,260 ราย และ 6 รายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย NRT จำนวน 81,545 ราย)

การศึกษาเชิงสังเกตอื่น ๆ:

การศึกษากลุ่มประชากรที่ตั้งครรภ์:

การศึกษากลุ่มประชากรเปรียบเทียบทารกที่สัมผัสกับ varenicline ในครรภ์ (N=335) กับทารกที่เกิดจากมารดาที่สูบบุหรี่ระหว่างตั้งครรภ์ (N=78,412) และทารกที่เกิดจากมารดาที่ไม่สูบบุหรี่ (N=806,438) จากการศึกษานี้ ทารกที่สัมผัสกับ varenicline ในครรภ์ไม่มีแนวโน้มที่จะเกิดการ विकูลรูปแต่กำเนิดหลัก (ร้อยละ 3.6) มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่สูบบุหรี่ระหว่างตั้งครรภ์ (ร้อยละ 4.3) หรือที่เกิดจากมารดาที่ไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ 4.2) ในทำนองเดียวกัน ทารกที่สัมผัสกับ varenicline ในครรภ์เมื่อเทียบกับทารกของมารดาที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่ ไม่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการตายคลอด (ร้อยละ 0.3, ร้อยละ 0.5, ร้อยละ 0.3 ตามลำดับ) ขนาดตัวเล็กสำหรับอายุครรภ์ (ร้อยละ 12.5, ร้อยละ 17.1, ร้อยละ 9.1 ตามลำดับ) การคลอดก่อนกำหนด (ร้อยละ 7.5, ร้อยละ 7.9, ร้อยละ 5.8 ตามลำดับ) หรือถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด (ร้อยละ 3.6, ร้อยละ 5.4, ร้อยละ 3.8 ตามลำดับ) (ดูหัวข้อ 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร)

ประชากรเด็ก:

มีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ varenicline ในการศึกษาแบบสุ่มปกปิดฉลากทั้งสองทาง ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วย 312 ราย ที่มีอายุ 12 ถึง 19 ปี ซึ่งในช่วง 30 วันก่อนเข้าร่วม การศึกษา สูบบุหรี่เฉลี่ยอย่างน้อย 5 มวนต่อวัน และมีคะแนน Fagerstrom Test for Nicotine Dependence อย่างน้อย 4 คะแนน มีการแบ่งผู้ป่วยตามชั้นอายุ (อายุ 12 ถึง 16 ปี และอายุ 17 ถึง 19 ปี) และน้ำหนักตัว (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 กิโลกรัม และมากกว่า 55 กิโลกรัม) หลังจาก titration สองสัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ถูกสุ่มให้ได้รับ varenicline ซึ่งมีน้ำหนักตัวมากกว่า 55 กิโลกรัม จะได้รับยา 1 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง (กลุ่มขนาดยาสูง) หรือ 0.5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (กลุ่มขนาดยาดำ) ขณะที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว น้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 กิโลกรัม ได้รับยา 0.5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (กลุ่มขนาดยาสูง) หรือ 0.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง (กลุ่มขนาดยาดำ) ผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ตามด้วยระยะไม่มีการ รักษาเป็นเวลา 40 สัปดาห์ พร้อมทั้งมีการให้คำปรึกษาที่เหมาะสมกับช่วงอายุตลอดทั้งการศึกษา

ตารางต่อไปนี้เป็นข้อมูลจากการศึกษาในเด็กข้างต้น ซึ่งแสดงการเปรียบเทียบอัตราการหยุดสูบบุหรี่ (CAR) ในช่วงสัปดาห์ที่ 9-12 ระหว่างกลุ่มประชากรที่ศึกษาโดยรวมทั้งหมดและกลุ่มประชากรอายุ 12-16 ปี ซึ่งยืนยันโดยการทดสอบไคตินในปัสสาวะ

CAR 9-12 (%)	ประชากรโดยรวม n/N (%)	ประชากรอายุ 12-16 ปี n/N (%)
ยา Varenicline ขนาดสูง	22/109 (20.2%)	14/72 (19.4%)
ยา Varenicline ขนาดต่ำ	28/103 (27.2%)	25/72 (34.7%)
ยาหลอก	18/100 (18.0%)	13/72 (18.1%)
คู่เปรียบเทียบการรักษา Odds ratio ของ CAR 9-12 (95% CI) [p-value]		
ยา Varenicline ขนาดสูง เทียบกับยา หลอก	1.18 (0.59, 2.37) [0.6337]	1.09 (0.47, 2.53) [0.8339]
ยา Varenicline ขนาดต่ำ เทียบกับยา หลอก	1.73 (0.88, 3.39) [0.1114]	2.42 (1.12, 5.26) [0.0250]*

* ค่า p-value นี้ไม่ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเนื่องจากการหยุดขั้นตอนการทดสอบทางสถิติที่กำหนดไว้ล่วงหน้า หลังจากพบว่าความแตกต่างระหว่างการรักษาด้วยยา Varenicline ขนาดสูงเทียบกับยาหลอกในประชากรโดยรวมไม่ มีนัยสำคัญทางสถิติ

CI = ช่วงความเชื่อมั่น; N = จำนวนอาสาสมัครที่สุ่ม; n = จำนวนอาสาสมัครในการเข้ารับการตรวจจากสัปดาห์ที่ 9 ถึง 12 (ครอบคลุมทั้งหมด) ได้รายงาน (ในแบบสอบถามการใช้โคติน [Nicotine Use Inventory]) ว่าไม่ได้สูบบุหรี่

และไม่ได้ใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของนิโคตินอื่น ๆ นับตั้งแต่เข้ารับการตรวจครั้งสุดท้าย/การติดต่ครั้งสุดท้าย และ
ในระหว่างเข้ารับการตรวจครั้งใด ๆ ก็ได้รับการยืนยันว่าได้เลิกสูบบุหรี่แล้วจริงด้วยการทดสอบโคตินินในปัสสาวะ

ผลจากการศึกษานี้แสดงว่า varenicline ไม่ว่าขนาดใดก็ตามไม่สามารถเพิ่มอัตราการงดเสพอย่างต่อเนื่อง (continuous abstinence rate) อย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 9 จนถึง 12 ของการรักษาเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกในอาสาสมัครที่มีอายุ 12 ถึง 19 ปี หรือในอาสาสมัครที่มีอายุ 12 ถึง 16 ปี การศึกษานี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อประเมินประสิทธิผลในผู้สูบบุหรี่วัยรุ่นที่มีอายุ 17 ถึง 19 ปี จึงไม่สามารถทำการสรุปผลในกลุ่มนี้ได้ ข้อมูลความปลอดภัยของ varenicline ในการศึกษาที่สอดคล้องกับในการศึกษาในผู้ใหญ่ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ – การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม:

โดยทั่วไป varenicline จะขึ้นถึงความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาภายใน 3-4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา เมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยาหลายครั้ง จะถึงระดับยาคงที่ภายใน 4 วัน ยาถูกดูดซึมได้เกือบทั้งหมดเมื่อให้ยาโดยการรับประทานและปริมาณยาในร่างกายอยู่ในเกณฑ์ที่สูง อาหารหรือเวลาในการรับประทานไม่มีผลต่อ bioavailability ของการให้ยาโดยการรับประทาน

การกระจายตัว:

varenicline กระจายตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อรวมทั้งสมอง ปริมาตรการกระจายที่ปรากฏโดยเฉลี่ยคือ 415 ลิตร (%CV= 50) ที่ระดับยาคงที่ varenicline จับกับพลาสมาโปรตีนต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20%) และไม่ขึ้นกับทั้งอายุและการทำงานของไต

เมตาบอลิซึม:

varenicline ถูกเมตาบอไลต์น้อย โดยร้อยละ 92 ถูกกำจัดทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงและน้อยกว่าร้อยละ 10% ถูกกำจัดในรูปเมตาบอไลต์ เมตาบอไลต์ส่วนน้อยในปัสสาวะนั้นรวมถึง varenicline N-carbamoylglucuronide และ hydroxyvarenicline ร้อยละ 91 ของยาในกระแสโลหิตอยู่ในรูป varenicline เมตาบอไลต์ส่วนน้อยที่พบในกระแสโลหิตนั้นรวมถึง varenicline N-carbamoylglucuronide และ N-glucosylvarenicline

การกำจัด:

ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัด varenicline อยู่ที่ประมาณ 24 ชั่วโมง การกำจัด varenicline ที่ไตอาศัยการกรองผ่าน glomerular เป็นหลัก ร่วมกับ active tubular secretion ทาง organic cationic transporter ซึ่งได้แก่ OCT2

Linearity/Non-linearity:

เมื่อให้ยาครั้งเดียว (0.1 ถึง 3 มิลลิกรัม) หรือหลายครั้ง (1 ถึง 3 มิลลิกรัม/วัน) varenicline มีจลนศาสตร์แบบเส้นตรง

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ:

ไม่พบความแตกต่างที่มีผลทางคลินิกในด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ varenicline ระหว่างกลุ่มอายุ เชื้อชาติ เพศ การสูบบุหรี่ หรือการใช้ยาอื่นร่วมด้วย ดังที่แสดงไว้ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เฉพาะกลุ่มและในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง:

เนื่องจากไม่พบเมตาบอลิซึมของยาในตับที่มีนัยสำคัญ เภสัชจลนศาสตร์ของ varenicline ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องจึงไม่ควรได้รับผลกระทบแต่อย่างใด (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้- ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง)

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง:

เภสัชจลนศาสตร์ของ varenicline ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (ค่า creatinine clearance มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตร/นาทีโดยประมาณ) ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (ค่า creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตร/นาที และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตร/นาทีโดยประมาณ) varenicline exposure เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ (ค่า creatinine clearance มากกว่า 80 มิลลิลิตร/นาทีโดยประมาณ) ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (ค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาทีโดยประมาณ) varenicline exposure เพิ่มขึ้น 2.1 เท่า ในผู้ที่โรครไตระยะสุดท้าย (end-stage-renal disease (ESRD)) การล้างไตผ่านไตเทียมสามารถกำจัด varenicline ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้- ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง)

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ:

เภสัชจลนศาสตร์ของ varenicline ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65-75 ปี) ที่มีการทำงานของไตปกติจะเหมือนกับของผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง แนะนำให้ปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ - ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง)

การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก:

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา varenicline แบบให้ยาครั้งเดียว และแบบให้ยาหลายครั้งในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปี และเป็นสัดส่วนโดยประมาณกับขนาดยาในช่วง 0.5 มิลลิกรัม ถึง 2.0 มิลลิกรัมต่อวัน ปริมาณยาในร่างกายที่ระดับยาคงที่ของผู้ป่วยวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 55 กิโลกรัม โดยประเมินจาก AUC (0-24) ใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ที่ได้รับยาขนาดเดียวกัน เมื่อได้รับยาในขนาด 0.5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง พบกว่าปริมาณยา varenicline ที่ระดับยาคงที่ที่สูงขึ้นโดยเฉลี่ย (ประมาณร้อยละ 40) ในผู้ป่วยวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 กิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ – การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก และหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – ประชากรเด็ก)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก

การก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์ การเจริญพันธุ์บกพร่อง

การศึกษาฤทธิ์ก่อมะเร็งตลอดชีวิต (lifetime carcinogenicity studies) ในหนูถีบจักร (mice) สายพันธุ์ CD-1 และหนูขาว (rats) สายพันธุ์ Sprague-Dawley ไม่พบหลักฐานของการก่อมะเร็งในหนูถีบจักรเมื่อให้ยา varenicline ขนาดถึง 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (47 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC) ผ่านหลอดสวนกระเพาะเป็นเวลา 2 ปี หนูขาวได้รับยา varenicline (1, 5 และ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ผ่านหลอดสวนกระเพาะเป็นเวลา 2 ปี ในหนูขาวตัวผู้ (จำนวน 65 ตัวต่อเพศต่อกลุ่มของขนาดยา) พบอุบัติการณ์ของ hibernoma (เนื้องอกของไขมันสีน้ำตาล) เพิ่มขึ้นที่ขนาดยาตรงกลาง (มี 1 เนื้องอก ที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็น 23 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC) และที่ขนาดยาสูงสุด (มี 2 เนื้องอก ที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็น 67 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC) ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกของผลที่พบนี้ในมนุษย์ ไม่มีหลักฐานของสารก่อมะเร็งในหนูขาวตัวเมีย

จากการทดสอบ (assays) ต่อไปนี้: การทดสอบการกลายพันธุ์ของแบคทีเรีย (Ames) การทดสอบ mammalian CHO/HGPRT และ การทดสอบ cytogenetic aberrations ในสิ่งมีชีวิต ในไขกระดูกหนูขาว (rat) และการศึกษา lymphocytes ของมนุษย์ในหลอดทดลอง พบว่า varenicline ไม่มีผลต่อความเป็นพิษทางพันธุกรรม ไม่ว่าจะในรูปแบบที่ผ่านการเมตาบอไลซ์หรือไม่ก็ตาม

ไม่มีหลักฐานการเจริญพันธุ์บกพร่องทั้งในหนูขาวตัวผู้และตัวเมีย (Sprague-Dawley rats) เมื่อให้ varenicline succinate ในขนาดยาถึง 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (67 และ 36 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC เมื่อให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม สังเกตพบการเจริญพันธุ์ลดลงในลูกหลานหนูขาวขณะตั้งท้องซึ่งได้รับยา varenicline succinate ทางปาก ที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (36 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC ที่ยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) แต่ไม่พบการลดลงของการเจริญพันธุ์ดังกล่าวในลูกหลานหนูขาวตัวเมียที่ได้รับยาทางปากที่ขนาดยา 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (9 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC เมื่อให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง)

การเกิดตัวอ่อนวิรูป

varenicline succinate ไม่มีผลทำให้เกิดตัวอ่อนวิรูปในหนูขาว (rats) และกระต่ายเมื่อให้ยาทางปากที่ขนาดยาถึง 15 และ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (36 และ 50 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC เมื่อให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ)

ผลอื่น ๆ ที่ไม่ใช่การเกิดวิรูป (nonteratogenic effects)

ในการศึกษาผลของการสืบพันธุ์ในสัตว์ พบว่า varenicline succinate มีผลอันไม่พึงประสงค์ต่อตัวอ่อน การให้ varenicline succinate ทางปากในขนาดยา 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (50 เท่าของค่า AUC ในมนุษย์เมื่อให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ในกระต่ายขณะตั้งท้องมีผลให้น้ำหนักของตัวอ่อนลดลง แต่ไม่พบการลดลงของน้ำหนักของตัวอ่อนดังกล่าวที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (23 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC) นอกจากนี้ พบว่าในลูกหลานหนูขาว (rats) ที่ได้รับยา varenicline ทางปากที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (36 เท่าของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำในมนุษย์ตามค่า AUC เมื่อให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ในขณะตั้งท้อง จะมีการเจริญพันธุ์ลดลงและการตอบสนองไวต่อเสียงมากขึ้น (auditory startle response)

ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิกชี้ว่า varenicline มีคุณสมบัติเพิ่มความอยากสูบบุหรี่ แต่มีความแรงน้อยกว่า nicotine และจากในการศึกษาทางคลินิก พบความเป็นไปได้น้อยมากที่ varenicline จะถูกใช้ในทางที่ผิด

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

ยาเม็ดแกน (core tablet) 0.5 มิลลิกรัม / 1 มิลลิกรัม

cellulose microcrystalline, calcium hydrogen phosphate anhydrous, croscarmellose sodium, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate

สารเคลือบฟิล์มของยาเม็ดขนาด 0.5 มิลลิกรัม

hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogols, glycerol triacetate

สารเคลือบฟิล์มของยาเม็ดขนาด 1 มิลลิกรัม

hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogols, indigo carmine aluminium lake E132, glycerol triacetate

6.2 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.3 การเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด