

Läkemedel: Champix (vareniklin)
Företag: Pfizer
Godkänt för försäljning: 2006-09-26

Utlåtande från Läksaks expertgrupper för hjärt-kärlsjukdomar och luftvägs- och allergisjukdomar

Rökavvänjning är mycket viktig för prevention av kardiovaskulära och andra sjukdomar. Rökstopp är den enda behandling som visats bromsa progressen av KOL. Som tillägg till psykologiskt stöd är vareniklin ett måttligt effektivt men intressant tillskott, som förefaller vara bättre än bupropion. Behandlingstiden bör ej överstiga 12 veckor på grund av avsaknad av säkerhetsdata, till exempel kardiovaskulära effekter vid långtidsbehandling. Vareniklin är ett andrahandsmedel och subventioneras endast i kombination med motiverande stöd. Vi vill betona vikten av beteendemodifierande insatser.

Champix effektivare än Zyban men relativt få blir rökfria

Sammanfattning

Vareniklin (Champix) är godkänt för rökavvänjning hos vuxna och ingår i läkemedelsförmånen när det kombineras med motiverande stöd. Preparatet tas som en ”kur” under 12 veckor med försök till rökstopp 1-2 veckor efter behandlingsstart. Substansen är en partiell agonist på en nikotinreceptor i hjärnan ($\alpha 4\beta 2$ -receptorn).

Större delen utsöndras oförändrat i urinen. Risken för interaktioner bedöms som liten men rökstopp kan i sig förändra farmakokinetiken för till exempel insulin och warfarin.

Vareniklin har visat bättre effekt än både placebo och bupropion (Zyban) mätt som andel kontinuerligt rökfria från vecka 9-12 av behandlingen och även från vecka 9-52 (med avslutad behandling vecka 12). Efter ett år var 22 procent rökfria i vareniklingrupperna, mot 8 procent i placebogrupperna och 15 procent i bupropiongrupperna. Abstinenssymtom och tillfredsställelse vid rökning var mindre i vareniklingrupperna än bland dem som fick placebo.

De biverkningar som skilde sig mest från placebogrupperna var illamående (32 %), sömnsvårigheter (19 %), förändrade drömmar (14 %), flatulens (10 %), förstoppning (8 %), dyspepsi (7 %) och ökad aptit (6 %).

Hur behandlingseffekten ser ut på lång sikt är oklart. Andelen kontinuerligt rökfria efter en kur med vareniklin kan förväntas sjunka successivt under flera år efter behandlingen. Hittills ser resultaten dock lovande ut jämfört med dem som

setts med bupropion och nikotinersättning. Nikotinersättning bör vara förstahandsalternativet och all läkemedelsbehandling för rökavvänjning bör kompletteras med någon form av stödåtgärder.

Bakgrund

Ungefär 15 procent av Sveriges vuxna befolkning röker idag [1]. Rökning är en väletablerad riskfaktor för t.ex. hjärtkärlsjukdom, KOL, många cancersjukdomar och för tidig död [2]. Rökstopp minskar risken för lungcancer och för tidig död även efter lång tids rökning [3,4]. Nikotinersättningspreparat och bupropion (Zyban) har tidigare varit de enda godkända preparaten i Sverige för att öka chansen till rökstopp. I september 2006 godkändes vareniklin (Champix) med indikationen rökavvänjning hos vuxna. Preparatet tas som en kur i 12 veckor med försök till rökstopp efter 1-2 veckors behandling. Vareniklin är en vidareutveckling av växtalkaloiden cytisin, som använts sedan 60-talet för rökavvänjning och fortfarande finns tillgängligt i vissa europeiska länder. Vareniklin och cytisin är partiella agonister på en typ av nikotinreceptor i hjärnan och kan därigenom minska abstinenssymtom vid rökstopp samtidigt som de positiva upplevelsorna minskar om man röker trots behandling [2]. Nya rökavvänjningspreparat är under utveckling, till exempel nikotinvacciner som orsakar antikroppar mot nikotinet vilket förhindrar passage över blod-hjärnbarriären. Även andra substanser har visat effekt vid rökavvänjning, till exempel nortriptylin, som dock inte är godkänt på denna indikation [5].

Farmakologiska data

Nikotin aktiverar en nikotinerig acetylkolinreceptor i hjärnan ($\alpha 4\beta 2$ -receptorn) vilket frisätter dopamin i hjärnans lustcentrum. Detta anses ha betydelse för utvecklingen av nikotinberoende. Vareniklin är en partiell agonist på denna receptor. Substansen binder cirka 20 gånger starkare till receptorn än nikotin, men har bara 40-60 procent så kraftig agonisteffekt [6]. En in vitro-studie talar för att vareniklin binder och stimulerar även andra nikotinreceptorer, till exempel $\alpha 7$ -receptorn [7]. Vareniklin absorberas närmast fullständigt och metaboliseras bara i liten utsträckning i levern. Större delen (uppskattningsvis 92 %) av en given dos utsöndras oförändrat i urinen främst genom passiv glomerulär filtration och i mindre utsträckning genom aktiv sekretion. Halveringstiden är cirka 24 timmar.

Kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner har inte påträffats. På receptornivå har inga interaktioner påträffats med antidepressiva läkemedel, Parkinsonmediciner eller neuroleptika. Neuroleptika och Parkinsonmediciner påverkar dock, liksom vareniklin, dopaminnivåerna i hjärnan vilket teoretiskt skulle kunna leda till farmakodynamiska interaktioner. Detsamma kan tänkas gälla läkemedel som påverkar acetylkolin, till exempel muskelrelaxantia och mediciner mot Alzheimer, även om samtidig medicinering med dessa sannolikt blir sällsynt. Rökstopp kan i sig förändra farmakokinetiken för till exempel teofyllin, insulin och warfarin [8,9].

Kliniska studier

Effektivare än placebo och bupropion (Zyban) - centrala studier

Tre studier är placebokontrollerade, mäter långtidseffekten av vareniklin och ger dessutom preparatet på det sätt som nu är rekommenderat i FASS, i dosen 1 mg x 2 under 12 veckor (med eller utan upptrappning första veckan). I en av studierna fick hälften av de vareniklinbehandlade individerna en lägre dos (0,5 mg x 2) [10]. I två av studierna fanns också en grupp som fick bupropion (upptrappning till 150 mg x 2 i 12 veckor) [11, 12]. Upp till 17 korta rådgivningssamtal för hjälp med rökstopp (< 10 minuter) genomfördes under studiernas gång, liksom upprepade telefonsamtal. Deltagarna uppmanades att försöka sluta röka helt efter 7-8 dagars behandling.

Det primära effektmåttet i alla tre studierna var kontinuerlig rökfrihet under vecka 9-12 (det vill säga den tredje behandlingsmånaden), i en av studierna [10] dessutom kontinuerlig rökfrihet under vecka 4-7. Sekundära effektmått i alla studierna var kontinuerlig rökfrihet från vecka 9 till 52, tillfällig rökfrihet vid olika tidpunkter efter studiestart samt abstinenssymtom, röksug och tillfredsställelse vid rökning hos dem som fortsatt att röka trots behandling. Rökfrihet verifierades genom regelbundna mätningar av utandad kolmonoxid.

I studierna inkluderades personer mellan 18 och 75 år [11, 12] eller 18 – 65 år [10] som rökte minst tio cigaretter dagligen. Man exkluderade till exempel personer med ”kliniskt signifikant sjukdom”, depression senaste året, paniksyndrom, psykos, bipolär sjukdom, kardiovaskulär sjukdom och någon form av missbruk senaste året. I de två studier som inkluderade en bupropion-grupp exkluderades personer som tidigare använt bupropion samt personer med kontraindikationer mot bupropionbehandling såsom tidigare kramper och åstörningar. Totalt randomiserades 2 699 individer till någon av behandlingsgrupperna, varav 1 214 (955 med dosen 1 mg x 2) till vareniklinbehandling.

Kontinuerlig rökfrihet under vecka 9-12 uppnåddes hos 44 – 49 procent i vareniklingrupperna (av dem som fick 1 mg x 2), mot 12 – 18 procent i placebogrupperna och 30 procent i bupropiongrupperna. I studien som mätte kontinuerlig rökfrihet under vecka 4 – 7 var andelen rökfria bland de vareniklinbehandlade (dos 1 mg x 2) 40 procent och i placebogruppen 11 procent. Vareniklin hade signifikant bättre effekt än både placebo och bupropion i dessa studier (se figur 1).

Kontinuerlig rökfrihet från vecka 9 till 52 uppnåddes hos 22 – 23 procent i vareniklingrupperna, 4 – 10 procent i placebogrupperna och 15 – 16 procent i bupropiongrupperna. Vareniklin hade signifikant bättre effekt än placebo i alla tre studier. I en av studierna [12] hade vareniklin signifikant bättre effekt än bupropion, i den andra [11] som inkluderade en bupropiongrupp tenderade vareniklin på nytt att vara bättre ($p = 0,057$, se figur 2).

Olika skattningsskalor användes för att mäta röksug och andra abstinenssymtom (”MNWS”) [13], enbart röksug (”QSU-brief”) [14] och tillfredsställelse vid rökning (”mCEQ”) [15]. FDA bedömer att validiteten för dessa tester inte har kunnat styrkas [16]. Mätningarna genomfördes vid upprepade tillfällen under de

första 7-12 veckorna av behandlingen. Två av studierna använde alla de tre mätinstrumenten [11,12], en av studierna använde enbart MNWS och mCEQ [10].

Röksug mätt med QSU-brief

Graden av röksug var signifikant lägre med vareniklin och med bupropion jämfört med placebo mätt med QSU-brief ("total craving score").

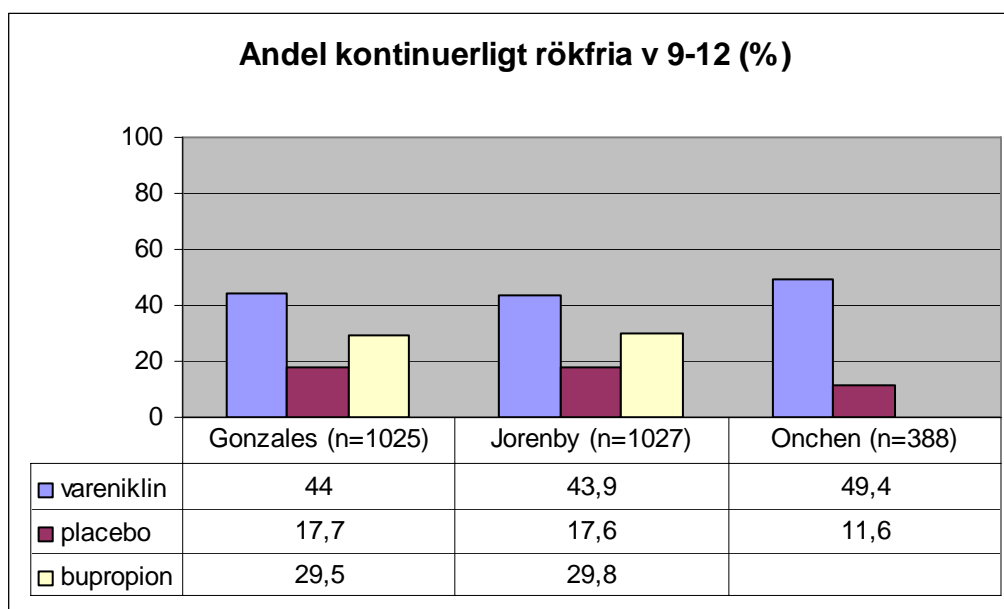
Abstinenssymtom mätt med MNWS

Vareniklin och bupropion gav signifikant mindre röksug jämfört med placebo enligt MNWS (röksug är en av fem variabler som mäts med detta instrument). Enligt samma mätinstrument ökade sömnsvärigheterna signifikant med bupropion, men inte med vareniklin.

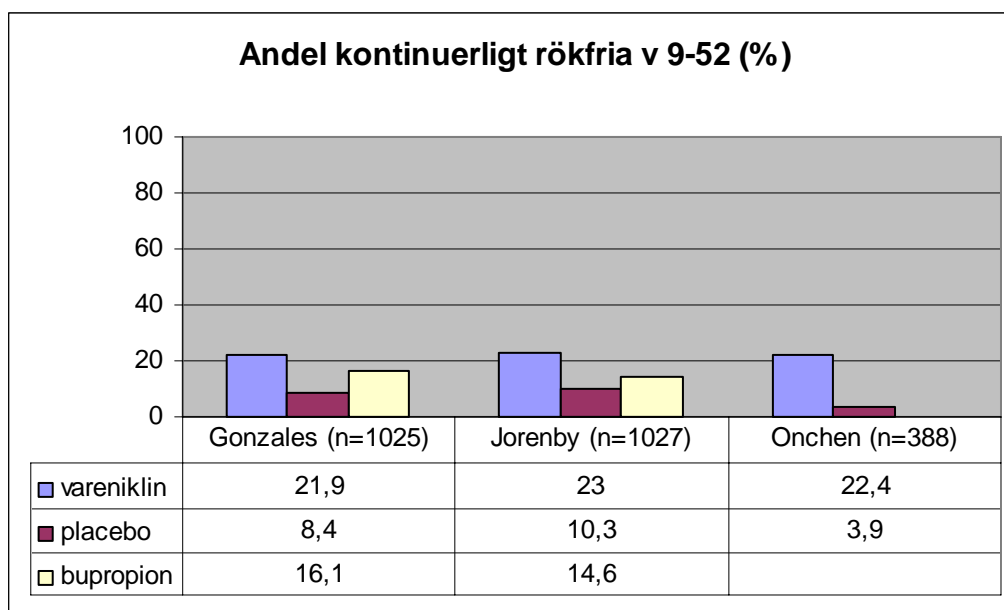
Tillfredsställelse vid rökning mätt med mCEQ

Tillfredsställelsen vid rökning mättes med mCEQ hos dem som fortsatt att röka efter behandlingsstart. Vareniklin gav signifikant mindre tillfredsställelse vid rökning jämfört med placebo i tre till fyra av de fem aspekterna av tillfredsställelse som mättes. Bupropion gav signifikant minskad tillfredsställelse i en till två av de aspekter som mättes jämfört med placebo.

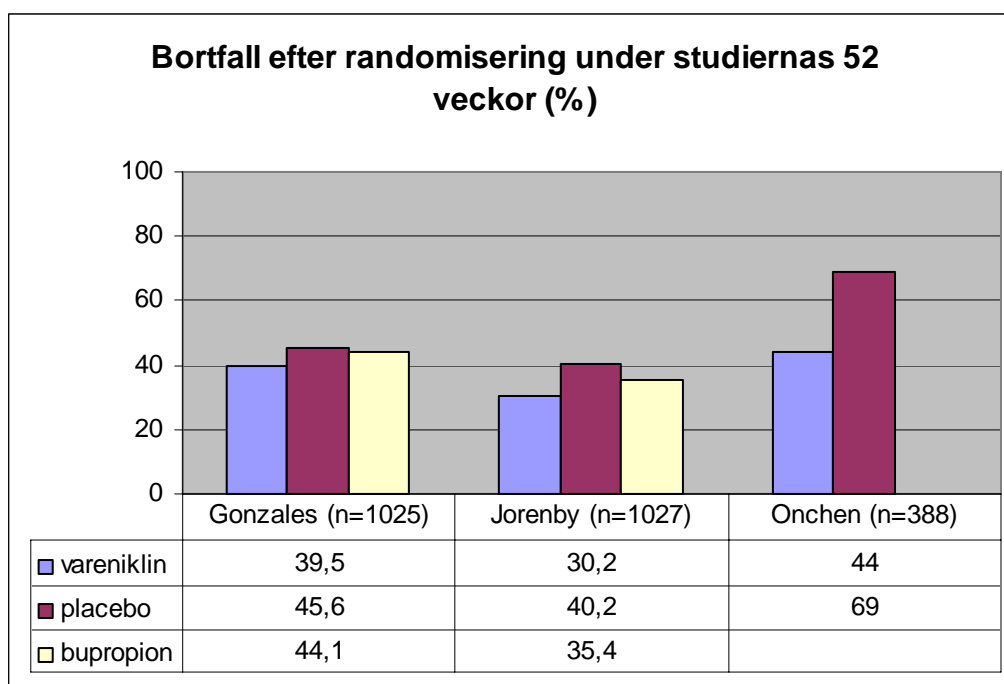
I alla tre studierna var bortfallet mindre bland dem som fick vareniklin än bland dem som fick placebo och i alla studierna räknades de som föll bort som rökare. Detta kan gynna vareniklin i resultatberäkningen eftersom alla som föll bort ur placebogruppen inte behöver ha återfallit till rökning. I en av studierna [10] var bortfallet under studiens 52 veckor 69 procent i placebogruppen och 44 procent bland dem som fick vareniklin i dosen 1 mg x 2. De båda övriga studierna hade bortfallet 30 – 39 procent i vareniklingrupperna, 35 – 44 procent i bupropiongrupperna och 40 – 46 procent i placebogrupperna (se figur 3).



Figur 1. Vareniklin hade signifikant bättre effekt än både placebo och bupropion i dessa tre studier när man mätte andelen kontinuerligt rökfria mellan vecka 9 och 12.



Figur 2. Vareniklin hade signifikant bättre effekt än placebo i alla tre studierna, men bara signifikant bättre effekt än bupropion i studien av Jorenby ($p = 0,004$) och inte i studien av Gonzales ($p = 0,057$). Mätningen gällde andelen kontinuerligt rökfria från vecka 9 – 52.



Figur 3. Bortfallet var minst i vareniklingruppen i alla tre studierna.

Placebokontrollerade studier med mer än 12 veckors behandling

I en studie ($n = 377$) gavs vareniklin (1 mg x 2) eller placebo kontinuerligt under ett år. Andelen som var rökfria vid tidpunkten för studiens slut var 37 procent i vareniklingruppen och 8 procent i placebogruppen [17].

I en annan studie förlängde man behandlingen med ytterligare 12 veckor hos patienter som lyckats sluta röka efter 12 veckor med oblindad vareniklinbehandling. Man randomiserade 1210 sådana ”responders” till antingen fortsatt vareniklinbehandling eller placebo. Förlängd vareniklinbehandling ökade chansen att vara rökfri efter ett år (44 % kontinuerligt rökfria jämfört med 37 % i placebogruppern). De höga siffrorna beror på att bara de som lyckats sluta röka efter första kuren inkluderades. Här behövs ytterligare studier, eftersom det kan vara så att återfallen i gruppen med förlängd behandling bara förskjuts framåt i tiden något och inte ger någon långsiktig fördel [18].

Övriga placebokontrollerade studier i fas 2 eller 3

I en studie (n = 638) gavs vareniklin i olika doser (0,3 mg x 1, 1 mg x 1 eller 1 mg x 2) under 6 veckor och jämfördes med placebo och bupropion avseende rökfrihet upp till ett år efter påbörjad behandling. Primärt effektmått var andelen kontinuerligt rökfria under 4 veckor i sträck – oavsett när under behandlingsperioden detta inträffade. Vareniklin i dosen 1 mg x 2 och 1 mg x 1 gav större andel ”4-veckors-rökfria” (48 % respektive 37 %) än placebo (17 %). Den svagaste styrkan vareniklin var numeriskt (29 %) men inte statistiskt signifikant bättre än placebo. Bupropion (33 % rökfria under någon 4-veckorsperiod) var signifikant bättre än placebo [19].

I en studie (n = 320) randomiserades rökare till placebo eller vareniklin under 12 veckor [20]. Individerna fick själva styra behandlingsdosen mellan 0,5 mg x 1 och 1 mg x 2. Kontinuerlig rökfrihet under vecka 9 – 12 uppnåddes av 40 procent i vareniklingruppen och 15 procent i placebogruppern (p < 0,0001). Större delen (62 %) av de vareniklinbehandlade titrerade till maximal dos under andra veckan. För varje vecka därefter minskade andelen som valt att ta den högsta tillåtna dosen. Vid uppföljning efter ett år var 22 procent i vareniklingruppen och 8 procent i placebogruppern kontinuerligt rökfria [21].

Pågående och planerade studier

En studie pågår som jämför vareniklin med nikotinersättning [2]. Även en studie där KOL-patienter och en där patienter med kardiovaskulär sjukdom inkluderas pågår. En studie som inkluderar psykospatienter planeras [9].

Biverkningar

I juli 2005 hade 3 940 individer fått vareniklin i fas 2- och 3-studier. Av dessa hade 1 531 fått vareniklin längre än 12 veckor och 112 hade fått ett års behandling eller längre. I placebokontrollerade studier med dosen 1 mg x 2 hade 314 fått vareniklin längre än 12 veckor. Av de vareniklinbehandlade rapporterade 83,1 procent någon biverkning jämfört med 76,5 procent i placebogrupperna [9,16].

I tabell 1 redovisas de biverkningar som var vanligare i vareniklingruppen än placebogruppern och dessutom uppträdde hos fler än fem procent i någon av behandlingsgrupperna (vareniklin-, placebo- eller bupropiongruppen). Uppgifterna bygger på data från samtliga fas 2- och 3-studier. Biverkningsdata från bupropiongruppen finns med för jämförelse [9].

Tabell 1

| | varen. (%) | plac. (%) | bup. (%) |
|---------------------------------|------------|-----------|----------|
| illamående | 32 | 10 | 11,6 |
| sömnsvårighet ("insomnia") | 19,1 | 12,1 | 22,6 |
| huvudvärk | 17,7 | 15,1 | 14,0 |
| förändrade drömmar | 13,8 | 5,0 | 6,7 |
| flatulens | 9,7 | 3,2 | 2,6 |
| nasofaryngit | 9,2 | 8,3 | 5,7 |
| förstoppning | 8,2 | 3,1 | 7,8 |
| trötthet | 7,1 | 5,1 | 3,6 |
| dyspepsi | 7,0 | 3,1 | 3,4 |
| irritabilitet | 6,7 | 6,2 | 5,8 |
| smakförändring | 6,4 | 4,0 | 6,2 |
| ökad aptit | 5,6 | 2,2 | 3,4 |
| muntorrhet | 4,5 | 4,1 | 8,8 |
| sömnstörning ("sleep disorder") | 3,7 | 2,3 | 5,8 |

De ovannämnda biverkningar som skiljde sig mest från placebo var illamående, sömnsvårigheter, flatulens, förändrade drömmar, förstoppning, ökad aptit och dyspepsi. Illamående var vanligast i början av behandlingen och avtog gradvis, mediandurationen var 10 dagar [9]. Ungefär 3 procent av dem som fick vareniklin i dosen 1 mg x 2 under 12 veckor avbröt behandlingen i förtid på grund av illamående [22].

Vissa biverkningar var vanligare i placebogrupperna än i vareniklingruppen, till exempel övre luftvägsinfektion (11,2 respektive 7,0 %) och oro (4,5 respektive 3,0 %). Sömnsvårigheter och muntorrhet var vanligare i bupropiongruppen än i vareniklingruppen [9].

Förekomsten av allvarliga biverkningar i de kontrollerade studierna skiljde sig inte mellan vareniklingruppen och placebogrupperna [16].

Tre dödsfall rapporterades i vareniklingruppen – ett självmord, en rektalcancer och en lungcancer, samtliga efter behandlingens slut. Inga av dessa fall bedömdes relaterade till vareniklinbehandlingen [9].

I läkemedelsverkets monografi om Champix framhåller man att kolinerga substanser kan orsaka psykoser och nämner att två personer fått psykos under behandlingen [23]. En av dessa personer verkar dock ha haft symtom på psykos före behandlingsstart med vareniklin. Den andra personen ökade påtagligt sin alkoholkonsumtion vid rökstoppet och medicinerade med Benadryl (difenhydramin) [16], ett antihistamin som rapporterats kunna ge psykoser [24].

Läkemedelsverket nämner också att tre personer i fas 2- och 3-studierna fått kramper efter påbörjad vareniklinbehandling - samma uppgift finns i ett dokument från EMEA, där det framgår att inget av fallen bedömts som relaterat till vareniklinbehandlingen. I en omfattande redovisning från FDA av de allvarliga biverkningarna hos de vareniklinbehandlade individerna redovisas endast ett fall

med kramper bland dem som fick vareniklin. FDA bedömde att ingen annan förklaring än vareniklinbehandlingen kunde ses [9,16]. Enligt Pfizer finns totalt fyra fall med kramper rapporterade fram till november 2006. Tre av dessa bedömdes inte relaterade till vareniklinbehandlingen, ett av fallen saknade tillräcklig information för att kunna bedömas [25].

I WHO's internationella biverkningsdatabas finns ännu ingen information om biverkningar av vareniklin [26]. I den svenska biverkningsdatabasen finns 16 rapporter (med 31 biverkningar) där sambandet med vareniklin bedömts som möjligt eller starkare. De flesta gällde mag-tarmbiverkningar och psykiska biverkningar som redan uppmärksammats i studierna. Inga fall gällde psykos eller kramper [27].

Påverkan på hjärtfrekvens och blodtryck var jämförbar mellan de vareniklin- och placebobehandlade [9].

Låg missbruksrisk

Såväl den europeiska som den amerikanska läkemedelsmyndigheten bedömer att vareniklin har låg missbrukspotential. Detta baserar sig på djurstudier, studier på rökare och studier på individer med ”erfarenhet av centralstimulerande medel”. Vareniklin har delvis liknande effekter som nikotin, men som partiell agonist förefaller missbrukspotentialen vara lägre än med de fulla agonister (nikotinpreparat) som sedan länge är vedertagna hjälpmedel för rökavvänjning [9,16].

Graviditet

Vareniklin ska inte användas under graviditet eftersom risken för fostret är okänd. En prospektiv kohortstudie planeras där graviditetsutfallet hos gravida med vareniklin ska jämföras med gravida rökare utan vareniklin [8,9].

Elektronisk hjälp för rökavvänjning

De som får ett recept på Champix får samtidigt tillgång till ett internetbaserat ”motivationsprogram”, kallat ”Life Rewards”, som tagits fram av Pfizer. Under 16 veckor har man tillgång till en ”virtuell coach” som ger råd och stöd. Effekten av detta program har inte studerats utan det bygger enligt Pfizer på allmänt vedertagna principer för rökstopp. Programmet är inte avsett att ersätta personliga stödåtgärder från vårdcentraler och kliniker [28].

Subventionering och kostnad

Läkemedelsförmånsnämnden beslutade 070323 att Champix ska ingå i läkemedelsförmånen när det ges i kombination med motiverande stöd. Från LFN hänvisar man även till Läkemedelsverkets bedömning att preparatet ska anses som ett andrahandsmedel efter nikotinersättning. Något absolut krav på att man ska ha provat ett annat preparat först i det enskilda fallet för att få subvention finns inte. Vid all marknadsföring åläggs Pfizer att informera om dels kravet på motiverande stöd och dels om att Champix ska betraktas som ett andrahandsmedel. Uppföljning av LFN:s beslut ska ske i december 2010. En startförpackning med Champix kostar 348 kronor och räcker i två veckor. En behandlingsperiod på 12 veckor i rekommenderad dos kostar 2174 kronor (26 kronor per dag vilket motsvarar ungefär 12 cigaretter) [29].

Diskussion

Enligt de studier som redovisats så här långt är vareniklin effektivare än både placebo och bupropion för rökavvänjning. Direkt jämförande studier med nikotinersättning saknas. I en Cochranerapport uppskattar man att åtta individer måste behandlas med vareniklin för att en ska bli kontinuerligt rökfri under ett år *utöver placeboeffekten*. Samma siffra för bupropion anges till 15 och nikotinersättningspreparat 20. Om de imponerande siffrorna för vareniklin kommer att stå sig är oklart. För både nikotinersättningspreparat och bupropion har studier efter godkännandet visat sämre resultat än de tidiga studierna [2].

I studierna har 22-23 procent av individerna i vareniklingrupporna varit kontinuerligt rökfria ett år efter påbörjad behandling. Utöver placeboeffekten kan effekter av den rådgivning och det samtalsstöd som gavs regelbundet i studierna ha bidragit. Vilken stor effekt stödåtgärder kan ha vid rökavvänjning kan illustreras av Sluta-röka-linjens resultat. Av de som kontaktade Sluta-röka-linjen var *punktprevalensen* för rökfrihet ett år senare cirka 30 procent, vilket ligger på samma nivå som med vareniklinbehandling (kombinerat med stöd). Vissa av dem som fick hjälp av Sluta-röka-linjen använde samtidigt nikotinersättningspreparat, så resultaten kan inte enbart tillskrivas stödåtgärderna. Studien gjordes innan bupropion (Zyban) fanns tillgängligt [30].

Man bör försöka efterlikna studiesituationen med täta stödåtgärder – i första hand via den vårdinrättning där förskrivningen sker. Om detta är svårt att uppnå kan man utnyttja någon rökavvänjare i närheten. Det finns ett stort antal utbildade rökavvänjare på vårdcentraler, skolor, sjukhus, inom företagshälsovård och tandvård i hela landet [31]. Som nämns ovan har även Sluta-röka-linjen visat goda resultat. Ett lättillgängligt informationsmaterial om motiverande samtal för rökavvänjning har tagits fram av Statens Folkhälsoinstitut [32].

Det är oklart hur länge effekten av vareniklin håller i sig. Av dem som varit rökfria ett år efter påbörjad behandling med nikotinersättningspreparat hade cirka 40 procent återfallit inom 3-5 år [33]. Man bör alltså inte se rökning som ett tillstånd som kan botas med en läkemedelskur utan som ett beroende där man måste räkna med återfall. Effekten av upprepade kurer med vareniklin vid återfall är inte undersökt.

Som alltid med nya preparat är säkerheten inte fullständigt klarlagd. Individer med psykiska sjukdomar har uteslutits samtidigt som en tredjedel av rökande personer lider av en psykisk sjukdom enligt vissa undersökningar [34]. I nuläget finns dock inget som talar för att säkerhetsproblemen är större än med nikotinersättning och bortfallet har varit mindre än i placebogruppen. Eftersom behandlingen normalt sett bara ges under 12 veckor slipper man den osäkerhet om långtidseffekter som finns för nya preparat som ges kroniskt. Inga speciella interaktionsproblem har upptäckts förutom de som är relaterade till rökstoppet i sig.

Vareniklin minskar förekomsten av en av de mest väldokumenterade riskfaktorerna för sjuklighet som upptäckts. Den verkar så här långt mer effektiv än de alternativa läkemedel som finns tillgängliga och blir därför ett välkommet tillskott i behandlingsarsenalen, där de personliga stödåtgärdernas viktiga roll inte får glömmas bort.

Björn Belfrage
ST-läkare

Rickard Malmström
Docent, specialistläkare

Klinisk farmakologi
Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Referenser

1. Statistiska Centralbyrån. Undersökningarna av levnadsförhållanden. 070531. http://www.scb.se/templates/tableOrChart___48675.asp
2. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD006103. PMID: 17253581.
3. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 15;142(4):233-9. PMID: 15710956.
4. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000 Aug 5;321(7257):323-9. PMID: 10926586.
5. Siu EC, Tyndale RF. Non-nicotinic therapies for smoking cessation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:541-64. PMID: 17209799.
6. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, Lu Y, Mansbach RS, Mather RJ, Rovetti CC, Sands SB, Schaeffer E, Schulz DW, Tingley FD 3rd, Williams KE. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology.* 2007 Mar;52(3):985-94. Epub 2006 Dec 8. PMID: 17157884.
7. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol.* 2006 Sep;70(3):801-5. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16766716.
8. FASS 2007.

-
9. European Public Assessment Report, Scientific discussion, Champix. EMEA 2006.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-en6.pdf>
 10. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation.
Arch Intern Med. 2006 Aug 14-28;166(15):1571-7. PMID: 16908789.
 11. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):47-55. PMID: 16820546.
 12. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):56-63. Erratum in: *JAMA.* 2006 Sep 20;296(11):1355. PMID: 16820547.
 13. Cappelleri JC, Bushmakin AG, Baker CL, Merikle E, Olufade AO, Gilbert DG. Revealing the multidimensional framework of the Minnesota nicotine withdrawal scale. *Curr Med Res Opin.* 2005 May;21(5):749-60. PMID: 15969874.
 14. Cox LS, Tiffany ST, Christen AG. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine Tob Res.* 2001 Feb;3(1):7-16. PMID: 11260806.
 15. Cappelleri JC, Bushmakin AG, Baker CL, Merikle E, Olufade AO, Gilbert DG. Confirmatory factor analysis and reliability of the "smoking effects inventory". (Abstract.) *Value health.* 2005;8;333.
 16. FDA, Center for drug evaluation and research. Chantix (varenicline). NDA 21-928. Medical reviews.
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021928_s000_Chantix_MedR.pdf
 17. Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin.* 2007 Apr;23(4):793-801. PMID: 17407636.
 18. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):64-71. PMID: 16820548.
 19. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8. PMID: 16908788.
 20. Studie A3051016 (se ref 16!)
 21. Studie A3051019 (se ref 16!)
 22. FDA, label, Chantix (varenicline). 2006.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928lbl.pdf>
 23. Läkemedelsverkets monografi om Champix
http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage___5485.aspx
 24. Micromedex, Drugdex evaluations. 2007-05-31.
-

-
25. Personlig kommunikation med Sven Langworth, docent och medicinsk rådgivare, Pfizer AB, Sollentuna. 2007-06-05.
 26. WHO's biverkningadatabas, Vigibase. 2007-06-11.
 27. Läkemedelsverkets biverkningsdatabas, SWEDIS. 2007-06-11.
 28. Personlig kommunikation med Maria Pihl, produktchef för Champix, Pfizer AB, Sollentuna. 070225.
 29. Läkemedelsförmånsnämnden, beslut om Champix 070323.
http://www.lfn.se/upload/Beslut_2007/BES_070323_champix.pdf
 30. Helgason AR, Tomson T, Lund KE, Galanti R, Ahnve S, Gilljam H. Factors related to abstinence in a telephone helpline for smoking cessation. *Eur J Public Health*. 2004 Sep;14(3):306-10. PMID: 15369039.
 31. Förteckning över tobaksavvänjare i Sverige.
<http://www.tobaksfakta.org/Default.aspx?id=3041>
 32. Statens Folkhälsoinstitut. Tobak. Motiverande samtal, MI – en kunskapsöversikt.
http://www.fhi.se/upload/ar2007/MI_samtal/Tobak.pdf
 33. Stapleton JA, Sutherland G, Russell MA. How much does relapse after one year erode effectiveness of smoking cessation treatments? Long-term follow up of randomised trial of nicotine nasal spray. *BMJ*. 1998 Mar 14;316(7134):830-1. PMID: 9565457.
 34. Dervaux A, Kanit M, Laqueille X. Efficacy of varenicline for smoking cessation. *JAMA*. 2006 Dec 6;296(21):2555; author reply 2555-6. PMID: 17148718.