

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 0,5 mg Vareniclin (als Tartrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 0.5“ auf der anderen Seite, 4 mm x 8 mm

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CHAMPIX ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 1 mg Vareniclin, im Anschluss an eine 1-wöchige Titrationsphase wie in folgender Tabelle dargestellt:

Tag 1 bis 3:	0,5 mg einmal täglich
Tag 4 bis 7:	0,5 mg zweimal täglich
Tag 8 bis Behandlungsende:	1 mg zweimal täglich

Der Patient sollte für sich ein Datum festlegen, ab dem er nicht mehr raucht. Die Behandlung mit CHAMPIX sollte üblicherweise 1 bis 2 Wochen vor diesem Datum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten sollten über 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

Bei Patienten, die am Ende der 12 Wochen das Rauchen erfolgreich aufgegeben haben, kann eine weitere Behandlung über 12 Wochen mit zweimal täglich 1 mg CHAMPIX zur Aufrechterhaltung der Abstinenz in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die das Rauchen nicht abrupt aufgeben können oder wollen, kann ein schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung mit CHAMPIX in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten das Rauchen während der ersten 12 Wochen der Behandlung reduzieren und nach dem Ende dieser Behandlungsdauer ganz aufgeben. Die Patienten sollten danach weitere 12 Wochen CHAMPIX einnehmen, sodass insgesamt 24 Behandlungswochen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben und die während einer vorausgegangenen CHAMPIX-Behandlung das Rauchen nicht aufgeben konnten oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, können von einem weiteren Versuch profitieren, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, bei denen die Nebenwirkungen von CHAMPIX nicht tolerierbar sind, kann die CHAMPIX-Dosis vorübergehend oder dauerhaft auf zweimal täglich 0,5 mg verringert werden.

Bei Therapien zur Raucherentwöhnung ist die Gefahr eines Rückfalls unmittelbar nach Therapieende erhöht. Für Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko kann ein Ausschleichen der Dosierung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da bei älteren Patienten eine reduzierte Nierenfunktion wahrscheinlicher ist, sollte der verschreibende Arzt bei diesen Patienten den Nierenfunktionsstatus berücksichtigen.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter (geschätzte Kreatinin-Clearance  $> 50$  ml/min und  $\leq 80$  ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min und  $\leq 50$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, bei denen nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, kann die Dosierung auf 1 mg einmal täglich verringert werden.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) beträgt die empfohlene Dosierung von CHAMPIX einmal täglich 1 mg. Die Behandlung sollte mit einmal täglich 0,5 mg über die ersten 3 Tage begonnen und dann auf einmal täglich 1 mg gesteigert werden. Aufgrund ungenügender klinischer Erfahrung mit CHAMPIX bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Behandlung dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

CHAMPIX muss eingenommen werden, und die Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. CHAMPIX kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Auswirkungen der Raucherentwöhnung

Physiologische Veränderungen als Folge einer Raucherentwöhnung, mit oder ohne Behandlung mit CHAMPIX, können die Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik bestimmter Arzneimittel verändern. Daher können für diese Arzneimittel Dosisanpassungen erforderlich sein (Beispiele hierfür sind u. a. Theophyllin, Warfarin und Insulin). Da das Rauchen CYP1A2 induziert, kann die Raucherentwöhnung zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten führen.

## Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet.

In einer groß angelegten randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten Studie wurde das Risiko schwerwiegender neuropsychiatrischer Ereignisse bei Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen verglichen, die zur Raucherentwöhnung mit Vareniclin, Bupropion, Nikotinersatztherapie (NET) in Form von Pflastern oder Placebo behandelt wurden. Der primäre Sicherheitsendpunkt war eine Kombination aus unerwünschten neuropsychiatrischen Ereignissen, die aus Praxiserfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden.

Die Anwendung von Vareniclin bei Patienten sowohl mit als auch ohne psychiatrische Vorerkrankungen war im Vergleich zu Placebo nicht mit einem erhöhten Risiko unerwünschter neuropsychiatrischer Ereignisse als zusammengesetztem Endpunkt verbunden (siehe Abschnitt 5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften** – *Studie zur neuropsychiatrischen Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen*).

Eine depressive Stimmungslage, selten verbunden mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein.

Ärzte sollten sich bewusst sein, dass bei Patienten, die versuchen, mit oder ohne Behandlung das Rauchen aufzugeben, möglicherweise schwere neuropsychiatrische Symptome auftreten können. Falls unter der Behandlung mit Vareniclin schwere neuropsychiatrische Symptome auftreten, sollen die Patienten die Einnahme von Vareniclin sofort beenden und einen Arzt aufsuchen, der eine erneute Abwägung der Behandlungsmöglichkeiten vornehmen muss.

## Psychiatrische Vorerkrankungen

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Arzneimitteltherapie wurde mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Aus Raucherentwöhnungsstudien mit CHAMPIX liegen Daten zu Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese vor (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Raucherentwöhnungsstudie wurden unabhängig von der Behandlung unerwünschte neuropsychiatrische Ereignisse häufiger bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung berichtet als bei Patienten ohne eine solche Vorerkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht geboten, und die Patienten sollten entsprechend beraten werden.

## Krampfanfälle

Aus klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung liegen zu Patienten mit und ohne Krampfanfälle in der Anamnese, die mit CHAMPIX behandelt wurden, Berichte über das Auftreten von Krampfanfällen vor. Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Beschwerden ist bei der Gabe von CHAMPIX Vorsicht geboten.

## Therapieabbruch

Am Ende der Behandlung war das Absetzen von CHAMPIX bei bis zu 3 % der Patienten verbunden mit einer Zunahme von Reizbarkeit, Verlangen zu rauchen, Depression und/ oder Schlaflosigkeit. Der

Arzt sollte den Patienten entsprechend informieren und die Notwendigkeit für ein Ausschleichen der Dosierung diskutieren oder in Erwägung ziehen.

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (siehe Abschnitt 5.1).

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem, bei mit Vareniclin behandelten Patienten vor. Klinische Symptome hierbei waren u. a. Schwellungen in Gesicht, Mundbereich (Zunge, Lippen und Zahnfleisch), Hals (Kehle und Luftröhre) und den Extremitäten. In seltenen Fällen wurde von lebensbedrohlichen Angioödem berichtet, die aufgrund respiratorischer Beeinträchtigung eine sofortige medizinische Versorgung notwendig machten. Patienten mit derartigen Symptomen sollten die Behandlung mit Vareniclin abbrechen und umgehend medizinische Beratung in Anspruch nehmen.

### Hautreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen weiterhin Berichte über seltene, jedoch schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, bei mit Vareniclin behandelten Patienten vor. Da diese Hautreaktionen lebensbedrohlich sein können, sollten Patienten bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags oder einer Hautreaktion die Behandlung mit Vareniclin abbrechen und umgehend medizinische Beratung in Anspruch nehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der Eigenschaften von Vareniclin und der bisherigen klinischen Erfahrung zeigt CHAMPIX keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Es wird keine Dosisanpassung für CHAMPIX und die unten aufgeführten Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

Darüber hinaus verändern Wirkstoffe, die das Cytochrom-P450-System beeinflussen, die Pharmakokinetik von Vareniclin wahrscheinlich nicht, da Vareniclin zu weniger als 10 % seiner Clearance metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist eine Dosisanpassung von CHAMPIX nicht erforderlich.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin in therapeutischen Konzentrationen humane renale Transportproteine nicht hemmt. Daher besteht wahrscheinlich kein Einfluss von Vareniclin auf Wirkstoffe, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Metformin – siehe unten).

### Metformin

Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin. Auch Metformin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vareniclin.

## Cimetidin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin mit Vareniclin erhöhte sich die systemische Exposition von Vareniclin um 29 % aufgrund der Reduktion der renalen Clearance von Vareniclin. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin wird bei Personen mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Vareniclin unterbleiben.

## Digoxin

Vareniclin bewirkte keine Veränderung der Steady-State-Pharmakokinetik von Digoxin.

## Warfarin

Vareniclin bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Warfarin. Die Thromboplastinzeit (INR) wurde durch Vareniclin nicht beeinflusst. Die Raucherentwöhnung an sich kann zu Veränderungen der Pharmakokinetik von Warfarin führen (siehe Abschnitt 4.4).

## Alkohol

Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Vareniclin gibt es nur begrenzte klinische Daten. Fälle von verstärkter berauschender Wirkung des Alkohols bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, wurden nach der Markteinführung berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Vareniclin wurde jedoch nicht festgestellt.

## Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung

### *Bupropion*

Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Bupropion.

### *Nikotinersatztherapie (NET)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vareniclin und NET (transdermal) bei Rauchern über 12 Tage zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks (Durchschnitt: 2,6 mmHg), gemessen am letzten Tag der Studie. In dieser Studie traten Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Dyspepsie und Müdigkeit unter der Kombination häufiger auf als unter NET allein.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von CHAMPIX in Kombination mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung wurden nicht untersucht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Vareniclin hin (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vareniclin während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vareniclin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien weisen darauf hin, dass Vareniclin in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, weiterzustillen oder das

Stillen abubrechen bzw. die Therapie mit CHAMPIX fortzuführen oder abubrechen, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind bzw. des Nutzens der Therapie mit CHAMPIX für die Frau getroffen werden.

#### Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zum Einfluss von Vareniclin auf die Fertilität.

Ausgehend von den Standard-Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten ergaben die nicht klinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CHAMPIX kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. CHAMPIX kann Schwindelgefühle und Schläfrigkeit verursachen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollen angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen bzw. keine anderen potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, bis feststeht, ob dieses Arzneimittel die Durchführung dieser Tätigkeiten beeinträchtigt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung ist mit unterschiedlichen Symptomen verbunden. So wurden etwa dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, verringerte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit bzw. Gewichtszunahme von Patienten berichtet, die sich das Rauchen abgewöhnen wollten. Es wurde weder beim Studiendesign noch bei der Analyse der Studien mit CHAMPIX versucht, zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, und solchen, die möglicherweise auf den Nikotinentzug zurückzuführen waren. Nebenwirkungen basieren auf der Auswertung der Daten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien vor der Markteinführung. Sie wurden basierend auf den zusammengefassten Daten aus 18 placebokontrollierten Studien vor und nach der Markteinführung aktualisiert, in denen ca. 5.000 Patienten mit Vareniclin behandelt wurden.

Bei Patienten, die die empfohlene Dosierung von zweimal täglich 1 mg nach einer initialen Titrationsphase erhielten, war das häufigste unerwünschte Ereignis Übelkeit (28,6 %). In der Mehrzahl der Fälle trat die Übelkeit in der Anfangsphase der Behandlung auf, war leicht bis mäßig und führte selten zum Abbruch der Behandlung.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In folgender Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (Sehr häufig  $\geq 1/10$ ; Häufig  $\geq 1/100, < 1/10$ ; Gelegentlich  $\geq 1/1.000, < 1/100$ ; Selten  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Nasopharyngitis
Häufig	Bronchitis, Sinusitis
Gelegentlich	Pilzinfektionen, Virusinfektionen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	erniedrigte Thrombozytenzahl

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Gewichtszunahme, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Hyperglykämie
Selten	Diabetes mellitus, Polydipsie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	suizidales Verhalten, Aggressivität, Panikreaktion, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Selten	Psychosen, Somnambulismus, Verhaltensstörungen, Dysphorie, Bradyphrenie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Krampfanfälle, Tremor, Lethargie, Hypästhesie
Selten	Schlaganfall, Hypertonie, Dysarthrie, Koordinationsstörungen, Hypogeusie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Konjunktivitis, Augenschmerzen
Selten	Skotom, Skleraverfärbungen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen, erhöhte Herzfrequenz
Selten	Vorhofflimmern, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen-Amplitude im EKG
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	erhöhter Blutdruck, Hitzewallung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Entzündung der oberen Luftwege, Atemwegkongestion, Dysphonie, allergische Rhinitis, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhoe
Selten	Kehlkopfschmerz, Schnarchen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Abdominalschmerz, Zahnschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatochezie, Gastritis, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen
Selten	Hämatemesis, Stuhlveränderung, belegte Zunge
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Erythem, Akne, Hyperhidrose, nächtliche Schweißausbrüche
Selten	schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelspasmen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend
Selten	Gelenksteife, Kostochondritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	



<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Gelegentlich	Pollakisurie, Nykturie
Selten	Glykosurie, Polyurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich	Menorrhagie
Selten	vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Asthenie, Unwohlsein
Selten	Kältegefühl, Zyste
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	abnormer Leberfunktionstest
Selten	abnorme Samenanalyse, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut

\* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohortenbeobachtungsstudie nach Markteinführung

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien vor der Markteinführung wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei Überdosierung sollten nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden.

Vareniclin war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt jedoch keine Erfahrungen mit der Dialysierbarkeit nach einer Überdosierung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Zentralnervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit; ATC-Code: N07BA03

#### Wirkmechanismus

Vareniclin bindet mit einer hohen Affinität und Selektivität an die neuronalen  $\alpha 4\beta 2$ -nikotineren Acetylcholinrezeptoren, wo es als partieller Agonist wirkt – d. h. als Substanz, die sowohl agonistische (mit geringerer intrinsischer Wirkung als Nikotin) als auch in Gegenwart von Nikotin antagonistische Wirkungen zeigt.

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren, also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtyp

( $K_i = 0,15 \text{ nM}$ ) als an andere Nikotinrezeptoren ( $\alpha 3\beta 4 K_i = 84 \text{ nM}$ ,  $\alpha 7 K_i = 620 \text{ nM}$ ,  $\alpha 1\beta\gamma\delta K_i = 3\,400 \text{ nM}$ ) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter ( $K_i > 1 \mu\text{M}$ , außer an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren:  $K_i = 350 \text{ nM}$ ).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung beruht auf der Wirkung von Vareniclin als partieller Agonist am  $\alpha 4\beta 2$ -Nikotinrezeptor, wo die Bindung einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern (agonistische Wirkung), während gleichzeitig eine Reduktion des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird, und zwar durch eine Blockade der Bindung von Nikotin an  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren (antagonistische Wirkung).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Erfolgsaussichten von Therapien zur Raucherentwöhnung sind besser bei Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben, und die zusätzlich Beratung und Unterstützung erhalten.

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit chronischen Zigarettenrauchern ( $\geq 10$  Zigaretten am Tag) nachgewiesen. Zweitausendsechshundertneunzehn (2.619) Patienten erhielten zweimal täglich 1 mg CHAMPIX (titriert in der 1. Woche), 669 Patienten erhielten zweimal täglich 150 mg Bupropion (auch titriert), und 684 Patienten erhielten Placebo.

#### *Klinische Vergleichsstudien*

2 identische klinische Doppelblindstudien wurden prospektiv zum Vergleich der Wirksamkeit von CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg), retardiertem Bupropion (zweimal täglich 150 mg) und Placebo bei der Raucherentwöhnung durchgeführt. In diesen Studien mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen wurden die Patienten 12 Wochen lang behandelt, gefolgt von einer behandlungsfreien Phase über 40 Wochen.

Der primäre Endpunkt beider Studien war die durch Messung von Kohlenmonoxid (CO) bestätigte kontinuierliche Abstinenz vom Rauchen (*Continuous Quit Rate*) über 4 Wochen (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Der primäre Endpunkt zeigte für CHAMPIX eine statistische Überlegenheit gegenüber Bupropion bzw. Placebo.

Nach der behandlungsfreien Phase von 40 Wochen war ein bedeutender sekundärer Endpunkt in beiden Studien die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) in Woche 52. Die CA wurde definiert als Prozentsatz aller Teilnehmer, die von Woche 9 bis Woche 52 nicht rauchten (kein einziger Zug an einer Zigarette) und bei denen die gemessene CO-Exhalation nicht größer als 10 ppm war.

Die 4W-CQR-Werte (Woche 9 bis 12) und die CA (Wochen 9 bis 52) aus den Studien 1 und 2 sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Studie 1 (n = 1.022)		Studie 2 (n = 1.023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds Ratio CHAMPIX vs. Placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds Ratio CHAMPIX vs. Bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Patientenangaben zu Rauchverlangen, Entzugssymptomen und Verstärkungseffekten des Rauchens*  
Während der aktiven Behandlungsphase zeigten in beiden Studien (1 und 2) die mit CHAMPIX behandelten randomisierten Patienten im Vergleich zu jenen mit Placebo eine signifikante Reduktion des Verlangens zu rauchen und der Entzugssymptome. Im Vergleich zu Placebo verringerte CHAMPIX auch signifikant die Verstärkungseffekte des Rauchens, also die Effekte, die Patienten, die während der Behandlung rauchen, zu einer Beibehaltung ihrer Rauchgewohnheiten motivieren können. Die Wirkung von Vareniclin auf das Rauchverlangen, die Entzugssymptome und Verstärkungseffekte des Rauchens wurden in der behandlungsfreien Langzeit-Nachbeobachtungsphase nicht untersucht.

#### *Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz*

In der dritten Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit CHAMPIX über 12 weitere Wochen zur Aufrechterhaltung der Abstinenz untersucht. In dieser offenen Studie erhielten die Patienten (n = 1.927) zweimal täglich CHAMPIX 1 mg über 12 Wochen. Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen.

Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CQR) von Woche 13 bis Woche 24 in der doppelblinden Behandlungsphase. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 13 bis Woche 52.

Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo; die Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der CA wurde bis Woche 52 aufrechterhalten. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

#### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Differenz (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)
CA* Woche 13 bis 24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* Woche 13 bis 52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Zur Bestimmung der klinischen Wirksamkeit bei dunkelhäutigen Menschen gibt es derzeit nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Behandlung von CHAMPIX.

### *Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Vareniclin wurden bei Rauchern untersucht, die die Wahl hatten, zwischen der 1. und 5. Behandlungswoche mit dem Rauchen aufzuhören. In dieser Studie über 24 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 12 Wochen. Die Rate der 4-wöchigen Abstinenz (Woche 9 bis 12) für Vareniclin oder Placebo betrug 53,9 % bzw. 19,4 % (Differenz = 34,5 %; 95%-KI: 27,0 % bis 42,0 %), und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 24 lag unter Vareniclin bei 35,2 % gegenüber 12,7 % unter Placebo (Differenz = 22,5 %; 95%-KI: 15,8 % bis 29,1 %). Patienten, die sich nicht auf einen Rauchstopp innerhalb von 1 bis 2 Wochen festlegen wollten oder konnten, konnte angeboten werden, mit der Therapie zu beginnen und dann für den Rauchstopp ihren eigenen Zeitpunkt innerhalb von 5 Wochen festzulegen.

### *Studie zur erneuten Behandlung von Probanden mit CHAMPIX*

CHAMPIX wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 494 Probanden untersucht, die zuvor einen Versuch unternommen hatten, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben, und entweder keinen Erfolg hatten, mit dem Rauchen aufzuhören oder nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen hatten. Teilnehmer, bei denen während der vorangegangenen Behandlung eine besorgniserregende Nebenwirkung aufgetreten war, wurden ausgeschlossen. Die Probanden erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 249) oder Placebo (n = 245) über 12 Behandlungswochen und wurden über eine behandlungsfreie Phase von bis zu 40 Wochen nachbeobachtet. Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten in der Vergangenheit, mindestens 3 Monate vor Aufnahme in die Studie, CHAMPIX für einen Rauchentwöhnungsversuch eingenommen (für eine Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 2 Wochen) und hatten mindestens 4 Wochen lang geraucht.

Bei mit CHAMPIX behandelten Probanden fand sich eine höhere Rate der mittels CO-Messung bestätigten Abstinenz in den Wochen 9 bis 12 und in den Wochen 9 bis 52 im Vergleich zu placebobehandelten Probanden. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

#### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert
CA* Woche 9 bis 12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55), p < 0,0001
CA* Woche 9 bis 52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41), p < 0,0001

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

### *Schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung*

CHAMPIX wurde in einer 52-wöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 1.510 Probanden untersucht, die nicht innerhalb von 4 Wochen mit dem Rauchen aufhören konnten oder wollten, aber gewillt waren, den Rauchkonsum im Verlauf eines 12-wöchigen Zeitraums graduell zu reduzieren und dann ganz aufzugeben. Die Probanden erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 760) oder Placebo (n = 750) für die Dauer von 24 Wochen und wurden nach der Behandlung bis Woche 52 nachbeobachtet. Die Probanden wurden instruiert, die Anzahl der gerauchten Zigaretten bis zum Ende der ersten 4 Behandlungswochen um mindestens 50 % und danach von Woche 4 bis Woche 8 der Behandlung um weitere 50 % zu verringern, mit dem Ziel der vollständigen Abstinenz nach 12 Wochen. Nach der ersten 12-wöchigen Reduktionsphase wurde die Therapie für weitere 12 Wochen fortgesetzt. Bei mit CHAMPIX behandelten Probanden fand sich verglichen mit Placebo eine signifikant höhere Rate der kontinuierlichen Abstinenz. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert
CA* Woche 15 bis 24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p < 0,0001
CA* Woche 21 bis 52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p < 0,0001

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Das Sicherheitsprofil von CHAMPIX in dieser Studie stimmte mit dem aus den Studien vor der Markteinführung überein.

#### *Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen*

CHAMPIX wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten untersucht, die an einer seit mehr als 2 Monaten diagnostizierten stabilen kardiovaskulären Erkrankung (andere als oder zusätzlich zu Bluthochdruck) litten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 353) oder Placebo (n = 350) für die Dauer von 12 Wochen, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Die Rate der 4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) betrug für Vareniclin und Placebo 47,3 % bzw. 14,3 %, und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis 52 betrug 19,8 % (Vareniclin) vs. 7,4 % (Placebo).

Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch ein Komitee beurteilt, das die Einteilung der Patientenrandomisierung nicht kannte. Die folgenden anerkannten Ereignisse traten mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  % während der Behandlung (oder in der der Behandlung nachfolgenden 30-Tage-Periode) in einer der Behandlungsgruppen auf: nicht tödlicher Myokardinfarkt (1,1 % vs. 0,3 % für CHAMPIX vs. Placebo) und Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Während der therapiefreien Phase bis zur Woche 52 umfassten die anerkannten Ereignisse die Notwendigkeit für eine Koronarrevaskularisation (2,0 % vs. 0,6 %), Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %) und die Neudiagnose einer peripheren vaskulären Erkrankung (PVD) oder Aufnahme einer PVD-Behandlung (1,4 % vs. 0,6 %). Einige der Patienten, bei denen eine Koronarrevaskularisation notwendig war, erhielten die PVD-Behandlung als Teil der Behandlung eines nicht tödlichen Myokardinfarkts und einer Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris. Während der Studiendauer von 52 Wochen traten kardiovaskuläre Todesfälle bei 0,3 % der Patienten im CHAMPIX-Arm und bei 0,6 % der Patienten im Placebo-Arm auf.

Um die kardiovaskuläre Sicherheit von CHAMPIX systemisch zu bewerten, wurde eine Metaanalyse von 15 klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von  $\geq 12$  Wochen durchgeführt. Diese Studien schlossen 7.002 Patienten (4.190 CHAMPIX, 2.812 Placebo) ein. Die oben beschriebene Studie an Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, war in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die Analyse zur kardiovaskulären Sicherheit beinhaltete die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten des zusammengesetzten Endpunkts „Major Adverse Cardiovascular Event“ (MACE), der durch kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall definiert war. Die Ereignisse, die den Endpunkt darstellen, wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt, das die Einteilung der Patientenrandomisierung nicht kannte. Insgesamt kam es während der Behandlungszeiträume in den Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen waren, zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 7 [0,17 %]; Placebo: 2 [0,07 %]). Zusätzlich kam es im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage ebenfalls zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 13 [0,31 %]; Placebo: 6 [0,21 %]).

Die Metaanalyse zeigt, dass die Einnahme von CHAMPIX bei Patienten während der Behandlung zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 2,83 (95%-KI: 0,76 bis 10,55; p = 0,12) führt, und im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 1,95 (95%-KI: 0,79 bis 4,82; p = 0,15). Dies entspricht einem geschätzten Anstieg von 6,5 MACE-Ereignissen bzw. 6,3 MACE-Ereignissen je 1.000 Patientenjahre, entsprechend der Exposition. Das

Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis war bei rauchenden Patienten mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor höher als bei rauchenden Patienten ohne einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die Raten für die Gesamtmortalität beliebiger Ursache (CHAMPIX: 6 [0,14 %]; Placebo: 7 [0,25 %]) und für die kardiovaskuläre Mortalität (CHAMPIX: 2 [0,05 %]; Placebo: 2 [0,07 %]) waren in den CHAMPIX-Studienarmen und den Placebo-Armen der Metaanalyse ähnlich.

*Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen*

Die kardiovaskuläre (KV) Sicherheit von CHAMPIX wurde in der Studie an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen (Hauptstudie; siehe Abschnitt 5.1 – *Neuropsychiatrische Sicherheit*) sowie in der behandlungsfreien Verlängerung dieser Studie untersucht, in die 4.595 der 6.293 Patienten aufgenommen wurden, die die Hauptstudie abschlossen (N = 8.058). Diese wurden bis Woche 52 nachbeobachtet. Von allen in der Hauptstudie behandelten Patienten zeigten 1.749 (21,7 %) ein mittleres und 644 (8,0 %) ein hohes KV-Risiko gemäß Framingham-Score.

Primärer KV-Endpunkt war die Dauer bis zu einem schweren kardiovaskulären Ereignis (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events), definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall während der Behandlung. Todesfälle und kardiovaskuläre Ereignisse wurden von einem unabhängigen Komitee beurteilt, das die Behandlung gemäß Patientenrandomisierung nicht kannte.

In der folgenden Tabelle werden MACE-Inzidenz und Hazard-Ratio im Vergleich zu Placebo für alle Behandlungsgruppen während der Behandlung sowie kumulativ für den Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage und bis zum Ende der Studie dargestellt.

	<b>CHAMPIX N = 2.016</b>	<b>Bupropion N = 2.006</b>	<b>NET N = 2.022</b>	<b>Placebo N = 2.014</b>
<b><i>Während der Behandlung</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Während der Behandlung plus 30 Tage</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b><i>Bis zum Ende der Studie</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Die Verwendung von CHAMPIX, Bupropion und NET ging bei Rauchern, die bis zu 12 Wochen lang behandelt und bis zu 1 Jahr nachbeobachtet wurden, nicht mit einem erhöhten Risiko für KV-UE gegenüber Placebo einher. Aufgrund der relativ niedrigen Gesamtanzahl von Ereignissen kann ein Zusammenhang jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

*Personen mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von CHAMPIX (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der

4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis Woche 52. Das Sicherheitsprofil von Vareniclin, einschließlich seines pulmonalen Sicherheitsprofils, war vergleichbar mit dem, welches auch bei anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wurde.

Die Ergebnisse der 4W-CQR von Woche 9 bis Woche 12 und der CA von Woche 9 bis Woche 52 sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	<b>4W-CQR</b>	<b>CA Woche 9 bis 52</b>
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds Ratio (CHAMPIX vs. Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Personen mit Major Depression in der Anamnese*

Die Wirksamkeit von Vareniclin wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 525 Patienten mit einer Vorgeschichte einer Major Depression in den vergangenen 2 Jahren oder unter deren stabiler Behandlung gezeigt. Die Entwöhnungsraten in diesem Personenkreis waren gleich zu denen, die für die allgemeine Bevölkerung berichtet wurden. Die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 12 betrug 35,9 % in der Vareniclinbehandlungsgruppe bzw. 15,6 % in der Placebogruppe [OR 3,35 (95%-KI: 2,16 bis 5,21)], von Woche 9 bis Woche 52 betragen die Werte 20,3 % bzw. 10,4 % [OR 2,36 (95%-KI: 1,40 bis 3,98)].

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ) in der Vareniclingruppe waren Übelkeit (27,0 % vs. 10,4 % unter Placebo), Kopfschmerzen (16,8 % vs. 11,2 %), abnorme Träume (11,3 % vs. 8,2 %), Schlaflosigkeit (10,9 % vs. 4,8 %) und Reizbarkeit (10,9 % vs. 8,2 %). Bei den Messungen mit den psychiatrischen Skalen zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Vareniclin- und der Placebogruppe, und es kam während der Studie in keiner der Behandlungsgruppen zu einer Gesamtverschlechterung der Depressionen oder anderer psychiatrischer Symptome.

#### *Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vareniclin wurden in einer doppelblinden, 2:1 randomisierten (Vareniclin [1 mg zweimal täglich] : Placebo) Studie mit 128 Rauchern, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung litten und mit antipsychotischen Medikamenten behandelt wurden, bewertet. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Vareniclin oder Placebo behandelt. Daran schloss sich eine behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase von 12 Wochen an.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Vareniclingruppe waren Übelkeit (23,8 % vs. 14,0 % bei Placebo), Kopfschmerzen (10,7 % vs. 18,6 % bei Placebo) und Erbrechen (10,7 % vs. 9,3 % bei Placebo). Unter den berichteten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen war Schlaflosigkeit die einzige, die in beiden Gruppen mit mehr als 5 % berichtet wurde und mit einem höheren Anteil in der Vareniclingruppe als in der Placebogruppe (9,5 % vs. 4,7 %) auftrat.

Insgesamt zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen anhand Messungen mit psychiatrischen Skalen keine Verschlechterung der Schizophrenie. Insgesamt zeigten sich keine Änderungen in den extrapyramidalen Zeichen.

In der Vareniclingruppe berichteten im Vergleich zur Placebogruppe mehr Probanden über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach Einnahme der letzten Behandlungsdosis). Während der aktiven Behandlungsphase war die Inzidenz von suizidbezogenen Ereignissen bei den Probanden, die Vareniclin einnahmen, ähnlich zu denen, die Placebo bekamen (11 % vs. 9,3 %). Der Anteil an Probanden mit suizidbezogenen Ereignissen blieb in der aktiven Behandlungsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase in der Vareniclingruppe unverändert; in der Placebogruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase

niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung ziehen zu können.

*Studie zur neuropsychiatrischen Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen:*

Vareniclin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten Studie an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen untersucht (psychiatrische Kohorte, N = 4.074, nicht-psychiatrische Kohorte, N = 3.984). Die Probanden im Alter von 18 bis 75 Jahren, die mindestens 10 Zigaretten/Tag rauchten, wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Behandlungsgruppen Vareniclin 1 mg (zweimal täglich), Bupropion SR 150 mg (zweimal täglich), Nikotinersatztherapie-Pflaster (NET) 21 mg/Tag mit stufenweiser Dosisanpassung oder Placebo verteilt, über 12 Wochen behandelt und anschließend für weitere 12 Wochen nachuntersucht.

Primärer Sicherheitsendpunkt war eine Kombination folgender neuropsychiatrischer (NPS) unerwünschter Ereignisse (UE): schwere Ausprägung von Angstzuständen, Depression, abnorme Gefühlslage oder Feindseligkeit und/ oder moderate bis schwere Fälle von Agitiertheit, Aggression, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Mordgedanken, Manie, Panikreaktion, Paranoia, Psychose, Suizidgedanken, Suizidverhalten oder vollendeter Suizid.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der kombinierten NPS UE als primären Endpunkt nach Behandlungsgruppen und die Risikodifferenzen (RDs) (95%-KI) im Vergleich zu Placebo in der **nicht-psychiatrischen Kohorte**.

Darüber hinaus zeigt die Tabelle die Untergruppe für den Endpunkt kombinierte NPS UE schwerer Ausprägung:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>			
	<b>N = 3.984</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NET</b>	<b>Placebo</b>
<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	990	989	1.006	999
<b>Primärer Endpunkt komb. NPS UE n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95%-KI) vs. Placebo</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Endpunkt komb. NPS UE schwerer Ausprägung n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

UE = unerwünschtes Ereignis; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

Die Häufigkeit der Ereignisse des kombinierten Endpunkts war gering und für jede der aktiven Behandlungen ähnlich wie oder geringer als bei Placebo. Der Einsatz von Vareniclin, Bupropion und NET in der nicht-psychiatrischen Kohorte war im Vergleich zu Placebo nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko von NPS UE als kombiniertem primären Endpunkt assoziiert (95%-KIs kleiner oder gleich Null).

Die Prozentsätze der Probanden mit Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in der Vareniclin- und der Placebogruppe während der Behandlung und in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase waren ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt:



	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b> <b>N = 3.984</b>			
	<b>Vareniclin</b> <b>N = 990</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N = 989</b> <b>n (%)</b>	<b>NET</b> <b>N = 1.006</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 999</b> <b>n (%)</b>
<b>Während der Behandlung</b>				
Bewertete Anzahl	988	983	996	995
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suizidales Verhalten	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suizidgedanken	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Während der Nachuntersuchung</b>				
Bewertete Anzahl	807	816	800	805
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suizidales Verhalten	0	1 (0,1)	0	0
Suizidgedanken	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

Bei einem mit Placebo behandelten Probanden der nicht-psychiatrischen Kohorte wurde ein Suizid gemeldet.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der kombinierten NPS UE als primären Endpunkt nach Behandlungsgruppen und die RDs (95%-KI) im Vergleich zu Placebo in der **psychiatrischen Kohorte**. Die einzelnen Komponenten des Endpunkts werden ebenfalls dargestellt.

Darüber hinaus zeigt die Tabelle die Untergruppe für den Endpunkt kombinierte NPS UE schwerer Ausprägung:

	<b>Psychiatrische Kohorte</b> <b>N = 4.074</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NET</b>	<b>Placebo</b>
<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	1.026	1.017	1.016	1.015
<b>Primärer Endpunkt komb. NPS UE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95%-KI) vs. Placebo</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Komponenten des primären Endpunkts NPS UE n (%):</b>				
Angstzustände <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Abnorme Gefühlslage <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Feindseligkeit <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitiertheit <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Wahnvorstellungen <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halluzinationen <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordgedanken <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikreaktion <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suizidales Verhalten <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suizidgedanken <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Vollendeter Suizid <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Endpunkt komb. NPS UE schwerer Ausprägung n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

UE = unerwünschtes Ereignis; <sup>a</sup>Schweregrad = UE schwerer Intensität; <sup>b</sup> Schweregrad = UE mäßig schwerer und schwerer Intensität; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden in allen Behandlungsgruppen mehr Ereignisse berichtet als in der nicht-psychiatrischen Kohorte. Die Häufigkeit der Ereignisse des kombinierten Endpunkts war für alle aktiven Behandlungen größer als für Placebo. Der Einsatz von Vareniclin, Bupropion und NET war in der psychiatrischen Kohorte im Vergleich zu Placebo jedoch nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko von NPS UE als kombiniertem primären Endpunkt assoziiert (95%-KI schloss die Null ein).

In der psychiatrischen Kohorte waren die Prozentsätze der Probanden mit Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in der Vareniclin- und der Placebogruppe während der Behandlung und in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt:

	<b>Psychiatrische Kohorte</b> N = 4.074			
	<b>Vareniclin</b> N = 1.026 n (%)	<b>Bupropion</b> N = 1.017 n (%)	<b>NET</b> N = 1.016 n (%)	<b>Placebo</b> N = 1.015 n (%)
<b>Während der Behandlung</b>				
Bewertete Anzahl	1.017	1.012	1.006	1.006
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suizidales Verhalten	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suizidgedanken	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Während der Nachuntersuchung</b>				
Bewertete Anzahl	833	836	824	791
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suizidales Verhalten	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suizidgedanken	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden keine vollzogenen Suizide berichtet.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der mit Vareniclin behandelten Probanden in dieser Studie stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der vor Markteinführung durchgeführten Studien überein.

In beiden Kohorten erwies sich Vareniclin in Bezug auf die CO-bestätigte Rauchabstinenz von Woche 9 bis Woche 12 und von Woche 9 bis Woche 24 als statistisch überlegen gegenüber den Probanden, die mit Bupropion, Nikotinpflaster und Placebo behandelt wurden (siehe nachfolgende Tabelle).

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>	<b>Psychiatrische Kohorte</b>
<b>CA 9 bis 12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1.005 (38,0%)	301/1.032 (29,2%)
Bupropion	261/1.001 (26,1%)	199/1.033 (19,3%)
NET	267/1.013 (26,4%)	209/1.025 (20,4%)
Placebo	138/1.009 (13,7%)	117/1.026 (11,4%)
<b>Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert</b>		
Vareniclin vs. Placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NET vs. Placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniclin vs. Bupropion	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniclin vs. NET	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9 bis 24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1.005 (25,5%)	189/1.032 (18,3%)
Bupropion	188/1.001 (18,8%)	142/1.033 (13,7%)

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>	<b>Psychiatrische Kohorte</b>
NET	187/1.013 (18,5%)	133/1.025 (13,0%)
Placebo	106/1.009 (10,5%)	85/1.026 (8,3%)
<b>Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert</b>		
Vareniclin vs. Placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NET vs. Placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Vareniclin vs. Bupropion	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniclin vs. NET	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

CA = Rate der kontinuierlichen Abstinenz; KI = Konfidenzintervall; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

#### *Neuropsychiatrische Sicherheit, Metaanalysen und Beobachtungsstudien:*

Analysen von Daten aus klinischen Studien erbrachten keine Hinweise drauf, dass unter Vareniclin ein höheres Risiko für schwere neuropsychiatrische Ereignisse vorliegt als unter Placebo. Zudem haben unabhängige Beobachtungsstudien kein erhöhtes Risiko für schwere neuropsychiatrische Ereignisse bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Nikotinersatztherapie (NET) oder Bupropion erhielten, aufgezeigt.

#### *Therapieabbruch*

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 11,4 % für Vareniclin im Vergleich zu 9,7 % unter Placebo. In dieser Gruppe wurden bei den mit Vareniclin behandelten Patienten für die häufigsten Nebenwirkungen folgende Abbruchraten verzeichnet: Übelkeit (2,7 % vs. 0,6 % unter Placebo), Kopfschmerzen (0,6 % vs. 1,0 % unter Placebo), Schlaflosigkeit (1,3 % vs. 1,2 % unter Placebo) sowie abnorme Träume (0,2 % vs. 0,2 % unter Placebo).

#### Analysen von klinischen Studien:

Eine Metanalyse von 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, die 1.907 Patienten umfassten (1.130 Vareniclin, 777 Placebo), wurde durchgeführt, um Suizidgedanken und suizidales Verhalten gemäß der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zu beurteilen. Diese Metanalyse umfasste eine Studie (N = 127) an Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung in der Anamnese sowie eine weitere Studie (N = 525) an Patienten mit Depression in der Anamnese. Die Ergebnisse zeigten keine Erhöhung der Inzidenz von Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, was aus der unten stehenden Tabelle ersichtlich wird. Von den 55 Patienten, die Suizidgedanken oder suizidales Verhalten berichteten, stammten 48 (24 Vareniclin, 24 Placebo) aus den zwei Studien, in die Patienten mit Schizophrenie/ schizoaffektiver Störung oder Depression in der Anamnese eingeschlossen wurden. In den anderen drei Studien berichteten nur wenige Patienten davon (4 Vareniclin, 3 Placebo).

#### **Anzahl von Patienten und der Risk Ratio für Suizidgedanken und/ oder suizidales Verhalten gemäß C-SSRS aus einer Metanalyse von 5 klinischen Studien, in denen Vareniclin mit Placebo verglichen wurde:**

	<b>Vareniclin</b> (N = 1.130)	<b>Placebo</b> (N = 777)
Patienten mit Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patientenjahre der Exposition	325	217
Risk Ratio # (RR; 95%-KI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Davon berichtete jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm von suizidalem Verhalten

\*\* Patienten mit Ereignissen, die bis zu 30 Tage nach der Behandlung auftraten; % sind nicht nach Studie gewichtet

# RR der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre

Eine Metaanalyse von 18 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien wurde durchgeführt, um die neuropsychiatrische Sicherheit von Vareniclin zu beurteilen. Diese Studien umfassen 5 Studien, die oben beschrieben sind und bei denen C-SSRS verwendet wurde, und

insgesamt 8.521 Patienten (5.072 Vareniclin, 3.449 Placebo), wobei einige von ihnen an psychiatrischen Erkrankungen litten. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Inzidenz der kombinierten neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen, ausgenommen Schlafstörungen, bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten, wobei der Risk Ratio bei 1,01 (95%-KI: 0,89 bis 1,15) lag. Gepoolte Daten aus diesen 18 Studien zeigten eine ähnliche Inzidenzrate für einzelne Kategorien der psychiatrischen Ereignisse bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die unten stehende Tabelle beschreibt die am häufigsten ( $\geq 1\%$ ) berichteten Kategorien unerwünschter Ereignisse, die mit der psychiatrischen Sicherheit im Zusammenhang stehen, ausgenommen Schlafstörungen.

**Psychiatrische unerwünschte Wirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten basierend auf gepoolten Daten aus 18 klinischen Studien auftraten:**

	<b>Vareniclin</b> (N = 5.072)	<b>Placebo</b> (N = 3.449)
Angststörungen und -symptome	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressive Gemütsstörungen und -erkrankungen	179 (3,5)	108 (3,1)
NEC* Gemütsstörungen und -erkrankungen	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = Nicht anderweitig klassifizierte

Zählungen (prozentuale Anteile) entsprachen der Anzahl der Patienten, die das Ereignis berichtet haben

**Beobachtungsstudien**

Vier Beobachtungsstudien mit jeweils 10.000 bis 30.000 Anwendern von Vareniclin in den angepassten Analysen verglichen das Risiko schwerer neuropsychiatrischer Ereignisse, einschließlich neuropsychiatrischer Hospitalisierungen und fataler sowie nicht-fataler Selbstverletzungen, bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, gegenüber Patienten, denen NET oder Bupropion verschrieben worden waren. Alle Studien waren retrospektive Kohortenstudien und schlossen sowohl Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese sowie solche ohne ein. Alle Studien verwendeten statistische Methoden, um Störfaktoren, einschließlich der Verschreibung von Vareniclin an gesündere Patienten, zu kontrollieren, wobei die Möglichkeit der residualen Konfundierung besteht.

Zwei dieser Studien fanden keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos neuropsychiatrischer Hospitalisierungen zwischen den Anwendern von Vareniclin und den Anwendern der Nikotinpflaster (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,56 bis 2,34 in der ersten Studie und 0,76; KI: 0,40 bis 1,46 in der zweiten Studie). Die Power, die Unterschiede in diesen zwei Studien zu entdecken, war beschränkt. Die dritte Studie zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos von psychiatrischen unerwünschten Wirkungen, die bei einem Aufsuchen einer Notfallstation oder bei stationärer Aufnahme festgestellt wurden, zwischen den Anwendern von Vareniclin und Bupropion (HR 0,85; 95%-KI: 0,55 bis 1,30). Nach der Markteinführung wurde berichtet, dass Bupropion mit neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen assoziiert sein kann.

Die vierte Studie zeigte keine Hinweise auf ein höheres Risiko für fatale und nicht-fatale Selbstverletzungen (HR 0,88; 95%-KI: 0,52 bis 1,49) bei Patienten, denen Vareniclin verschrieben wurde, im Vergleich zu Patienten, denen NET verschrieben wurde. Entdeckte Suizide waren in den 3 Monaten nach der Aufnahme einer medikamentösen Behandlung selten (2 Fälle bei 31.260 Anwendern von Vareniclin und 6 Fälle bei 81.545 Anwendern von NET).

**Kohortenstudie in der Schwangerschaft**

In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurden Säuglinge nach Exposition mit CHAMPIX *in utero* (N = 335) mit Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten (N = 78.412), sowie Säuglingen von während der Schwangerschaft nicht rauchenden Müttern verglichen (N = 806.438). Bei Säuglingen mit CHAMPIX-Exposition *in utero* wurden im Vergleich zu Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, niedrigere Raten in

Bezug auf die folgenden Faktoren festgestellt: angeborene Missbildungen (3,6 % gegenüber 4,3 %), Totgeburt (0,3 % gegenüber 0,5 %), Frühgeburt (7,5 % gegenüber 7,9 %), Kleinwuchs in Bezug auf das Gestationsalter (12,5 % gegenüber 17,1 %) sowie vorzeitiger Blasensprung (3,6 % gegenüber 5,4 %).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen von Vareniclin werden typischerweise innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach Einnahme mehrerer Dosen durch gesunde Probanden wurde innerhalb von 4 Tagen ein Steady State erreicht. Die Resorption nach Einnahme erfolgt praktisch vollständig, und die systemische Verfügbarkeit ist hoch. Die orale Bioverfügbarkeit von Vareniclin wird durch Nahrungsaufnahme oder Tageszeit der Einnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Vareniclin penetriert in die Gewebe einschließlich dem Gehirn. Das offensichtliche Verteilungsvolumen betrug im Durchschnitt 415 l (% CV = 50) im Steady State. Die Plasmaproteinbindung von Vareniclin ist gering ( $\leq 20\%$ ) und von Alter und Nierenfunktion unabhängig. Bei Nagern überwindet Vareniclin die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

### Biotransformation

Vareniclin wird nur in geringem Maße metabolisiert und zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Nebenmetaboliten im Urin sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und Hydroxyvareniclin. Im Kreislauf liegt die Substanz zu 91 % als Vareniclin vor. Zirkulierende Nebenmetaboliten sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und N-Glukosylvareniclin.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin Cytochrom-P450-Enzyme ( $IC_{50} > 6\ 400$  ng/ml) nicht hemmt. Die untersuchten P-450-Enzyme waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5. Auch bei humanen Hepatozyten hat Vareniclin *in vitro* die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme 1A2 und 3A4 nicht induziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vareniclin beträgt ca. 24 Stunden. Die renale Elimination von Vareniclin erfolgt hauptsächlich über glomeruläre Filtration gemeinsam mit aktiver tubulärer Sekretion über den organischen Kationentransporter OCT2 (siehe Abschnitt 4.5).

### Linearität/ Nicht-Linearität

Vareniclin zeigt bei Gabe als Einzeldosis (0,1 bis 3 mg) oder bei wiederholter Anwendung von 1 bis 3 mg/Tag eine lineare Kinetik.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

In spezifischen pharmakokinetischen Studien und pharmakokinetischen Analysen der Studienpopulation wurde gezeigt, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Vareniclin in Bezug auf Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Raucherstatus oder gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln gibt.

### *Leberinsuffizienz*

Aufgrund des Fehlens eines signifikanten hepatischen Metabolismus dürfte die Pharmakokinetik von Vareniclin bei Patienten mit Leberinsuffizienz unverändert sein (siehe Abschnitt 4.2).

### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Vareniclin war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance > 50 ml/min und ≤ 80 ml/min) unverändert. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance ≥ 30 ml/min und ≤ 50 ml/min) erhöhte sich die Exposition mit Vareniclin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance > 80 ml/min) um das 1,5-Fache. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance < 30 ml/min) war die Exposition mit Vareniclin um das 2,1-Fache erhöht. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde Vareniclin wirksam mittels Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Vareniclin bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion (Alter: 65 bis 75 Jahre) war ähnlich wie bei jüngeren erwachsenen Probanden (siehe Abschnitt 4.2). Hinsichtlich älterer Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachdosierung von Vareniclin wurde an Jugendlichen im Alter von 12 bis (einschließlich) 17 Jahren untersucht. Sie war annähernd dosisproportional im untersuchten Dosisbereich von 0,5 bis 2 mg täglich. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg war die systemische Exposition im Steady State, bestimmt durch die  $AUC_{(0,24)}$ , bei gleicher Dosis vergleichbar mit den Werten bei Erwachsenen. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 55 kg war die systemische Exposition im Steady State nach Gabe von zweimal täglich 0,5 mg Vareniclin durchschnittlich höher (um ca. 40 %) im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit und die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Daher können keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Dosierung, Genotoxizität, Fertilität und der embryofetalen Entwicklung zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Bei männlichen Ratten, die über 2 Jahre Vareniclin erhielten, erhöhte sich die Inzidenz von Hibernomen (braunes Lipom) dosisabhängig. Die Nachkommen von trächtigen Ratten, die mit Vareniclin behandelt wurden, zeigten eine Abnahme der Fertilität sowie eine Erhöhung der durch Geräusche verursachten Aufschreckreflexe (siehe Abschnitt 4.6). Diese Wirkungen wurden nur bei einer Exposition beobachtet, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lag, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Vareniclin anregende Eigenschaften besitzt, wenn auch in geringerem Maß als Nikotin. In klinischen Studien am Menschen zeigte Vareniclin ein geringes Missbrauchspotenzial.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Croscarmellose-Natrium  
hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

HDPE-Flasche: 2 Jahre  
Blisterpackungen: 3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.  
HDPE-Flasche: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Folgepackungen

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 28 x 0,5-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 x 0,5-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 28 x 0,5-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 x 0,5-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Polypropylenverschluss und Abziehfolie aus Aluminium/ Polyethylen mit 56 x 0,5-mg-Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien



## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/06/360/001  
EU/1/06/360/006  
EU/1/06/360/007  
EU/1/06/360/017  
EU/1/06/360/018

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung: 29. Juni 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellblaue, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 1.0“ auf der anderen Seite, 5 mm x 10 mm

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CHAMPIX ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 1 mg Vareniclin, im Anschluss an eine 1-wöchige Titrationsphase wie in folgender Tabelle dargestellt:

Tag 1 bis 3:	0,5 mg einmal täglich
Tag 4 bis 7:	0,5 mg zweimal täglich
Tag 8 bis Behandlungsende:	1 mg zweimal täglich

Der Patient sollte für sich ein Datum festlegen, ab dem er nicht mehr raucht. Die Behandlung mit CHAMPIX sollte üblicherweise 1 bis 2 Wochen vor diesem Datum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten sollten über 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

Bei Patienten, die am Ende der 12 Wochen das Rauchen erfolgreich aufgegeben haben, kann eine weitere Behandlung über 12 Wochen mit zweimal täglich 1 mg CHAMPIX zur Aufrechterhaltung der Abstinenz in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die das Rauchen nicht abrupt aufgeben können oder wollen, kann ein schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung mit CHAMPIX in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten das Rauchen während der ersten 12 Wochen der Behandlung reduzieren und nach dem Ende dieser Behandlungsdauer ganz aufgeben. Die Patienten sollten danach weitere 12 Wochen CHAMPIX einnehmen, sodass insgesamt 24 Behandlungswochen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben und die während einer vorausgegangenen CHAMPIX-Behandlung das Rauchen nicht aufgeben konnten oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, können von einem weiteren Versuch profitieren, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, bei denen die Nebenwirkungen von CHAMPIX nicht tolerierbar sind, kann die CHAMPIX-Dosis vorübergehend oder dauerhaft auf zweimal täglich 0,5 mg verringert werden.

Bei Therapien zur Raucherentwöhnung ist die Gefahr eines Rückfalls unmittelbar nach Therapieende erhöht. Für Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko kann ein Ausschleichen der Dosierung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da bei älteren Patienten eine reduzierte Nierenfunktion wahrscheinlicher ist, sollte der verschreibende Arzt bei diesen Patienten den Nierenfunktionsstatus berücksichtigen.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter (geschätzte Kreatinin-Clearance  $> 50$  ml/min und  $\leq 80$  ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min und  $\leq 50$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, bei denen nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, kann die Dosierung auf 1 mg einmal täglich verringert werden.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) beträgt die empfohlene Dosierung von CHAMPIX einmal täglich 1 mg. Die Behandlung sollte mit einmal täglich 0,5 mg über die ersten 3 Tage begonnen und dann auf einmal täglich 1 mg gesteigert werden. Aufgrund ungenügender klinischer Erfahrung mit CHAMPIX bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Behandlung dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

CHAMPIX muss eingenommen werden, und die Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. CHAMPIX kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Auswirkungen der Raucherentwöhnung

Physiologische Veränderungen als Folge einer Raucherentwöhnung, mit oder ohne Behandlung mit CHAMPIX, können die Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik bestimmter Arzneimittel verändern. Daher können für diese Arzneimittel Dosisanpassungen erforderlich sein (Beispiele hierfür sind u. a. Theophyllin, Warfarin und Insulin). Da das Rauchen CYP1A2 induziert, kann die Raucherentwöhnung zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten führen.

## Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet.

In einer groß angelegten randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten Studie wurde das Risiko schwerwiegender neuropsychiatrischer Ereignisse bei Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen verglichen, die zur Raucherentwöhnung mit Vareniclin, Bupropion, Nikotinersatztherapie (NET) in Form von Pflastern oder Placebo behandelt wurden. Der primäre Sicherheitsendpunkt war eine Kombination aus unerwünschten neuropsychiatrischen Ereignissen, die aus Praxiserfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden.

Die Anwendung von Vareniclin bei Patienten sowohl mit als auch ohne psychiatrische Vorerkrankungen war im Vergleich zu Placebo nicht mit einem erhöhten Risiko unerwünschter neuropsychiatrischer Ereignisse als zusammengesetztem Endpunkt verbunden (siehe Abschnitt 5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften** – *Studie zur neuropsychiatrischen Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen*).

Eine depressive Stimmungslage, selten verbunden mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein.

Ärzte sollten sich bewusst sein, dass bei Patienten, die versuchen, mit oder ohne Behandlung das Rauchen aufzugeben, möglicherweise schwere neuropsychiatrische Symptome auftreten können. Falls unter der Behandlung mit Vareniclin schwere neuropsychiatrische Symptome auftreten, sollen die Patienten die Einnahme von Vareniclin sofort beenden und einen Arzt aufsuchen, der eine erneute Abwägung der Behandlungsmöglichkeiten vornehmen muss.

## Psychiatrische Vorerkrankungen

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Arzneimitteltherapie wurde mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Aus Raucherentwöhnungsstudien mit CHAMPIX liegen Daten zu Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese vor (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Raucherentwöhnungsstudie wurden unabhängig von der Behandlung unerwünschte neuropsychiatrische Ereignisse häufiger bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung berichtet als bei Patienten ohne eine solche Vorerkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht geboten, und die Patienten sollten entsprechend beraten werden.

## Krampfanfälle

Aus klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung liegen zu Patienten mit und ohne Krampfanfälle in der Anamnese, die mit CHAMPIX behandelt wurden, Berichte über das Auftreten von Krampfanfällen vor. Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Beschwerden ist bei der Gabe von CHAMPIX Vorsicht geboten.

## Therapieabbruch

Am Ende der Behandlung war das Absetzen von CHAMPIX bei bis zu 3 % der Patienten verbunden mit einer Zunahme von Reizbarkeit, Verlangen zu rauchen, Depression und/ oder Schlaflosigkeit. Der

Arzt sollte den Patienten entsprechend informieren und die Notwendigkeit für ein Ausschleichen der Dosierung diskutieren oder in Erwägung ziehen.

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (siehe Abschnitt 5.1).

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem, bei mit Vareniclin behandelten Patienten vor. Klinische Symptome hierbei waren u. a. Schwellungen in Gesicht, Mundbereich (Zunge, Lippen und Zahnfleisch), Hals (Kehle und Luftröhre) und den Extremitäten. In seltenen Fällen wurde von lebensbedrohlichen Angioödem berichtet, die aufgrund respiratorischer Beeinträchtigung eine sofortige medizinische Versorgung notwendig machten. Patienten mit derartigen Symptomen sollten die Behandlung mit Vareniclin abbrechen und umgehend medizinische Beratung in Anspruch nehmen.

### Hautreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen weiterhin Berichte über seltene, jedoch schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, bei mit Vareniclin behandelten Patienten vor. Da diese Hautreaktionen lebensbedrohlich sein können, sollten Patienten bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags oder einer Hautreaktion die Behandlung mit Vareniclin abbrechen und umgehend medizinische Beratung in Anspruch nehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der Eigenschaften von Vareniclin und der bisherigen klinischen Erfahrung zeigt CHAMPIX keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Es wird keine Dosisanpassung für CHAMPIX und die unten aufgeführten Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

Darüber hinaus verändern Wirkstoffe, die das Cytochrom-P450-System beeinflussen, die Pharmakokinetik von Vareniclin wahrscheinlich nicht, da Vareniclin zu weniger als 10 % seiner Clearance metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist eine Dosisanpassung von CHAMPIX nicht erforderlich.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin in therapeutischen Konzentrationen humane renale Transportproteine nicht hemmt. Daher besteht wahrscheinlich kein Einfluss von Vareniclin auf Wirkstoffe, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Metformin – siehe unten).

### Metformin

Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin. Auch Metformin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vareniclin.

## Cimetidin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin mit Vareniclin erhöhte sich die systemische Exposition von Vareniclin um 29 % aufgrund der Reduktion der renalen Clearance von Vareniclin. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin wird bei Personen mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Vareniclin unterbleiben.

## Digoxin

Vareniclin bewirkte keine Veränderung der Steady-State-Pharmakokinetik von Digoxin.

## Warfarin

Vareniclin bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Warfarin. Die Thromboplastinzeit (INR) wurde durch Vareniclin nicht beeinflusst. Die Raucherentwöhnung an sich kann zu Veränderungen der Pharmakokinetik von Warfarin führen (siehe Abschnitt 4.4).

## Alkohol

Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Vareniclin gibt es nur begrenzte klinische Daten. Fälle von verstärkter berauschender Wirkung des Alkohols bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, wurden nach der Markteinführung berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Vareniclin wurde jedoch nicht festgestellt.

## Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung

### *Bupropion*

Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Bupropion.

### *Nikotinersatztherapie (NET)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vareniclin und NET (transdermal) bei Rauchern über 12 Tage zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks (Durchschnitt: 2,6 mmHg), gemessen am letzten Tag der Studie. In dieser Studie traten Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Dyspepsie und Müdigkeit unter der Kombination häufiger auf als unter NET allein.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von CHAMPIX in Kombination mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung wurden nicht untersucht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Vareniclin hin (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vareniclin während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vareniclin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien weisen darauf hin, dass Vareniclin in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, weiterzustillen oder das

Stillen abubrechen bzw. die Therapie mit CHAMPIX fortzuführen oder abubrechen, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind bzw. des Nutzens der Therapie mit CHAMPIX für die Frau getroffen werden.

#### Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zum Einfluss von Vareniclin auf die Fertilität.

Ausgehend von den Standard-Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten ergaben die nicht klinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CHAMPIX kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. CHAMPIX kann Schwindelgefühle und Schläfrigkeit verursachen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollen angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen bzw. keine anderen potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, bis feststeht, ob dieses Arzneimittel die Durchführung dieser Tätigkeiten beeinträchtigt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung ist mit unterschiedlichen Symptomen verbunden. So wurden etwa dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, verringerte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit bzw. Gewichtszunahme von Patienten berichtet, die sich das Rauchen abgewöhnen wollten. Es wurde weder beim Studiendesign noch bei der Analyse der Studien mit CHAMPIX versucht, zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, und solchen, die möglicherweise auf den Nikotinentzug zurückzuführen waren. Nebenwirkungen basieren auf der Auswertung der Daten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien vor der Markteinführung. Sie wurden basierend auf den zusammengefassten Daten aus 18 placebokontrollierten Studien vor und nach der Markteinführung aktualisiert, in denen ca. 5.000 Patienten mit Vareniclin behandelt wurden.

Bei Patienten, die die empfohlene Dosierung von zweimal täglich 1 mg nach einer initialen Titrationsphase erhielten, war das häufigste unerwünschte Ereignis Übelkeit (28,6 %). In der Mehrzahl der Fälle trat die Übelkeit in der Anfangsphase der Behandlung auf, war leicht bis mäßig und führte selten zum Abbruch der Behandlung.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In folgender Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (Sehr häufig  $\geq 1/10$ ; Häufig  $\geq 1/100, < 1/10$ ; Gelegentlich  $\geq 1/1.000, < 1/100$ ; Selten  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Nasopharyngitis
Häufig	Bronchitis, Sinusitis
Gelegentlich	Pilzinfektionen, Virusinfektionen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	erniedrigte Thrombozytenzahl

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Gewichtszunahme, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Hyperglykämie
Selten	Diabetes mellitus, Polydipsie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	suizidales Verhalten, Aggressivität, Panikreaktion, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Selten	Psychosen, Somnambulismus, Verhaltensstörungen, Dysphorie, Bradyphrenie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Krampfanfälle, Tremor, Lethargie, Hypästhesie
Selten	Schlaganfall, Hypertonie, Dysarthrie, Koordinationsstörungen, Hypogeusie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Konjunktivitis, Augenschmerzen
Selten	Skotom, Skleraverfärbungen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen, erhöhte Herzfrequenz
Selten	Vorhofflimmern, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen-Amplitude im EKG
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	erhöhter Blutdruck, Hitzewallung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Entzündung der oberen Luftwege, Atemwegkongestion, Dysphonie, allergische Rhinitis, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhoe
Selten	Kehlkopfschmerz, Schnarchen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Abdominalschmerz, Zahnschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatochezie, Gastritis, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen
Selten	Hämatemesis, Stuhlveränderung, belegte Zunge
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Erythem, Akne, Hyperhidrose, nächtliche Schweißausbrüche
Selten	schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelspasmen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend
Selten	Gelenksteife, Kostochondritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	



<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Gelegentlich	Pollakisurie, Nykturie
Selten	Glykosurie, Polyurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich	Menorrhagie
Selten	vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Asthenie, Unwohlsein
Selten	Kältegefühl, Zyste
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	abnormer Leberfunktionstest
Selten	abnorme Samenanalyse, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut

\* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohortenbeobachtungsstudie nach Markteinführung

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien vor der Markteinführung wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei Überdosierung sollten nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden.

Vareniclin war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt jedoch keine Erfahrungen mit der Dialysierbarkeit nach einer Überdosierung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Zentralnervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit; ATC-Code: N07BA03

#### Wirkmechanismus

Vareniclin bindet mit einer hohen Affinität und Selektivität an die neuronalen  $\alpha 4\beta 2$ -nikotineren Acetylcholinrezeptoren, wo es als partieller Agonist wirkt – d. h. als Substanz, die sowohl agonistische (mit geringerer intrinsischer Wirkung als Nikotin) als auch in Gegenwart von Nikotin antagonistische Wirkungen zeigt.

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren, also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtyp

( $K_i = 0,15 \text{ nM}$ ) als an andere Nikotinrezeptoren ( $\alpha 3\beta 4 K_i = 84 \text{ nM}$ ,  $\alpha 7 K_i = 620 \text{ nM}$ ,  $\alpha 1\beta\gamma\delta K_i = 3\,400 \text{ nM}$ ) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter ( $K_i > 1 \mu\text{M}$ , außer an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren:  $K_i = 350 \text{ nM}$ ).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung beruht auf der Wirkung von Vareniclin als partieller Agonist am  $\alpha 4\beta 2$ -Nikotinrezeptor, wo die Bindung einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern (agonistische Wirkung), während gleichzeitig eine Reduktion des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird, und zwar durch eine Blockade der Bindung von Nikotin an  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren (antagonistische Wirkung).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Erfolgsaussichten von Therapien zur Raucherentwöhnung sind besser bei Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben, und die zusätzlich Beratung und Unterstützung erhalten.

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit chronischen Zigarettenrauchern ( $\geq 10$  Zigaretten am Tag) nachgewiesen. Zweitausendsechshundertneunzehn (2.619) Patienten erhielten zweimal täglich 1 mg CHAMPIX (titriert in der 1. Woche), 669 Patienten erhielten zweimal täglich 150 mg Bupropion (auch titriert), und 684 Patienten erhielten Placebo.

#### *Klinische Vergleichsstudien*

2 identische klinische Doppelblindstudien wurden prospektiv zum Vergleich der Wirksamkeit von CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg), retardiertem Bupropion (zweimal täglich 150 mg) und Placebo bei der Raucherentwöhnung durchgeführt. In diesen Studien mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen wurden die Patienten 12 Wochen lang behandelt, gefolgt von einer behandlungsfreien Phase über 40 Wochen.

Der primäre Endpunkt beider Studien war die durch Messung von Kohlenmonoxid (CO) bestätigte kontinuierliche Abstinenz vom Rauchen (*Continuous Quit Rate*) über 4 Wochen (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Der primäre Endpunkt zeigte für CHAMPIX eine statistische Überlegenheit gegenüber Bupropion bzw. Placebo.

Nach der behandlungsfreien Phase von 40 Wochen war ein bedeutender sekundärer Endpunkt in beiden Studien die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) in Woche 52. Die CA wurde definiert als Prozentsatz aller Teilnehmer, die von Woche 9 bis Woche 52 nicht rauchten (kein einziger Zug an einer Zigarette) und bei denen die gemessene CO-Exhalation nicht größer als 10 ppm war.

Die 4W-CQR-Werte (Woche 9 bis 12) und die CA (Wochen 9 bis 52) aus den Studien 1 und 2 sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Studie 1 (n = 1.022)		Studie 2 (n = 1.023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds Ratio CHAMPIX vs. Placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds Ratio CHAMPIX vs. Bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Patientenangaben zu Rauchverlangen, Entzugssymptomen und Verstärkungseffekten des Rauchens*  
Während der aktiven Behandlungsphase zeigten in beiden Studien (1 und 2) die mit CHAMPIX behandelten randomisierten Patienten im Vergleich zu jenen mit Placebo eine signifikante Reduktion des Verlangens zu rauchen und der Entzugssymptome. Im Vergleich zu Placebo verringerte CHAMPIX auch signifikant die Verstärkungseffekte des Rauchens, also die Effekte, die Patienten, die während der Behandlung rauchen, zu einer Beibehaltung ihrer Rauchgewohnheiten motivieren können. Die Wirkung von Vareniclin auf das Rauchverlangen, die Entzugssymptome und Verstärkungseffekte des Rauchens wurden in der behandlungsfreien Langzeit-Nachbeobachtungsphase nicht untersucht.

#### *Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz*

In der dritten Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit CHAMPIX über 12 weitere Wochen zur Aufrechterhaltung der Abstinenz untersucht. In dieser offenen Studie erhielten die Patienten (n = 1.927) zweimal täglich CHAMPIX 1 mg über 12 Wochen. Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen.

Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CQR) von Woche 13 bis Woche 24 in der doppelblinden Behandlungsphase. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 13 bis Woche 52.

Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo; die Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der CA wurde bis Woche 52 aufrechterhalten. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

#### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Differenz (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)
CA* Woche 13 bis 24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* Woche 13 bis 52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Zur Bestimmung der klinischen Wirksamkeit bei dunkelhäutigen Menschen gibt es derzeit nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Behandlung von CHAMPIX.

#### *Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Vareniclin wurden bei Rauchern untersucht, die die Wahl hatten, zwischen der 1. und 5. Behandlungswoche mit dem Rauchen aufzuhören. In dieser Studie über 24 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer

therapiefreien Phase von 12 Wochen. Die Rate der 4-wöchigen Abstinenz (Woche 9 bis 12) für Vareniclin oder Placebo betrug 53,9 % bzw. 19,4 % (Differenz = 34,5 %; 95%-KI: 27,0 % bis 42,0 %), und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 24 lag unter Vareniclin bei 35,2 % gegenüber 12,7 % unter Placebo (Differenz = 22,5 %; 95%-KI: 15,8 % bis 29,1 %). Patienten, die sich nicht auf einen Rauchstopp innerhalb von 1 bis 2 Wochen festlegen wollten oder konnten, konnte angeboten werden, mit der Therapie zu beginnen und dann für den Rauchstopp ihren eigenen Zeitpunkt innerhalb von 5 Wochen festzulegen.

#### *Studie zur erneuten Behandlung von Probanden mit CHAMPIX*

CHAMPIX wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 494 Probanden untersucht, die zuvor einen Versuch unternommen hatten, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben, und entweder keinen Erfolg hatten, mit dem Rauchen aufzuhören oder nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen hatten. Teilnehmer, bei denen während der vorangegangenen Behandlung eine besorgniserregende Nebenwirkung aufgetreten war, wurden ausgeschlossen. Die Probanden erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 249) oder Placebo (n = 245) über 12 Behandlungswochen und wurden über eine behandlungsfreie Phase von bis zu 40 Wochen nachbeobachtet. Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten in der Vergangenheit, mindestens 3 Monate vor Aufnahme in die Studie, CHAMPIX für einen Raucherentwöhnungsversuch eingenommen (für eine Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 2 Wochen) und hatten mindestens 4 Wochen lang geraucht.

Bei mit CHAMPIX behandelten Probanden fand sich eine höhere Rate der mittels CO-Messung bestätigten Abstinenz in den Wochen 9 bis 12 und in den Wochen 9 bis 52 im Vergleich zu placebobehandelten Probanden. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

#### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert
CA* Woche 9 bis 12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55), p < 0,0001
CA* Woche 9 bis 52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41), p < 0,0001

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

#### *Schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung*

CHAMPIX wurde in einer 52-wöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 1.510 Probanden untersucht, die nicht innerhalb von 4 Wochen mit dem Rauchen aufhören konnten oder wollten, aber gewillt waren, den Rauchkonsum im Verlauf eines 12-wöchigen Zeitraums graduell zu reduzieren und dann ganz aufzugeben. Die Probanden erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 760) oder Placebo (n = 750) für die Dauer von 24 Wochen und wurden nach der Behandlung bis Woche 52 nachbeobachtet. Die Probanden wurden instruiert, die Anzahl der gerauchten Zigaretten bis zum Ende der ersten 4 Behandlungswochen um mindestens 50 % und danach von Woche 4 bis Woche 8 der Behandlung um weitere 50 % zu verringern, mit dem Ziel der vollständigen Abstinenz nach 12 Wochen. Nach der ersten 12-wöchigen Reduktionsphase wurde die Therapie für weitere 12 Wochen fortgesetzt. Bei mit CHAMPIX behandelten Probanden fand sich verglichen mit Placebo eine signifikant höhere Rate der kontinuierlichen Abstinenz. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

### Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert
CA* Woche 15 bis 24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p < 0,0001
CA* Woche 21 bis 52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p < 0,0001

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Das Sicherheitsprofil von CHAMPIX in dieser Studie stimmte mit dem aus den Studien vor der Markteinführung überein.

#### *Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen*

CHAMPIX wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten untersucht, die an einer seit mehr als 2 Monaten diagnostizierten stabilen kardiovaskulären Erkrankung (andere als oder zusätzlich zu Bluthochdruck) litten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 353) oder Placebo (n = 350) für die Dauer von 12 Wochen, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Die Rate der 4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) betrug für Vareniclin und Placebo 47,3 % bzw. 14,3 %, und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis 52 betrug 19,8 % (Vareniclin) vs. 7,4 % (Placebo).

Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch ein Komitee beurteilt, das die Einteilung der Patientenrandomisierung nicht kannte. Die folgenden anerkannten Ereignisse traten mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  % während der Behandlung (oder in der der Behandlung nachfolgenden 30-Tage-Periode) in einer der Behandlungsgruppen auf: nicht tödlicher Myokardinfarkt (1,1 % vs. 0,3 % für CHAMPIX vs. Placebo) und Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Während der therapiefreien Phase bis zur Woche 52 umfassten die anerkannten Ereignisse die Notwendigkeit für eine Koronarrevaskularisation (2,0 % vs. 0,6 %), Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %) und die Neudiagnose einer peripheren vaskulären Erkrankung (PVD) oder Aufnahme einer PVD-Behandlung (1,4 % vs. 0,6 %). Einige der Patienten, bei denen eine Koronarrevaskularisation notwendig war, erhielten die PVD-Behandlung als Teil der Behandlung eines nicht tödlichen Myokardinfarkts und einer Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris. Während der Studiendauer von 52 Wochen traten kardiovaskuläre Todesfälle bei 0,3 % der Patienten im CHAMPIX-Arm und bei 0,6 % der Patienten im Placebo-Arm auf.

Um die kardiovaskuläre Sicherheit von CHAMPIX systemisch zu bewerten, wurde eine Metaanalyse von 15 klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von  $\geq 12$  Wochen durchgeführt. Diese Studien schlossen 7.002 Patienten (4.190 CHAMPIX, 2.812 Placebo) ein. Die oben beschriebene Studie an Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, war in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die Analyse zur kardiovaskulären Sicherheit beinhaltete die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten des zusammengesetzten Endpunkts „Major Adverse Cardiovascular Event“ (MACE), der durch kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall definiert war. Die Ereignisse, die den Endpunkt darstellen, wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt, das die Einteilung der Patientenrandomisierung nicht kannte. Insgesamt kam es während der Behandlungszeiträume in den Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen waren, zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 7 [0,17 %]; Placebo: 2 [0,07 %]). Zusätzlich kam es im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage ebenfalls zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 13 [0,31 %]; Placebo: 6 [0,21 %]).

Die Metaanalyse zeigt, dass die Einnahme von CHAMPIX bei Patienten während der Behandlung zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 2,83 (95%-KI: 0,76 bis 10,55; p = 0,12) führt, und im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 1,95 (95%-KI: 0,79 bis 4,82; p = 0,15). Dies entspricht einem geschätzten Anstieg von 6,5 MACE-Ereignissen bzw. 6,3 MACE-Ereignissen je 1.000 Patientenjahre, entsprechend der Exposition. Das

Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis war bei rauchenden Patienten mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor höher als bei rauchenden Patienten ohne einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die Raten für die Gesamtmortalität beliebiger Ursache (CHAMPIX: 6 [0,14 %]; Placebo: 7 [0,25 %]) und für die kardiovaskuläre Mortalität (CHAMPIX: 2 [0,05 %]; Placebo: 2 [0,07 %]) waren in den CHAMPIX-Studienarmen und den Placebo-Armen der Metaanalyse ähnlich.

*Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen*

Die kardiovaskuläre (KV) Sicherheit von CHAMPIX wurde in der Studie an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen (Hauptstudie; siehe Abschnitt 5.1 – *Neuropsychiatrische Sicherheit*) sowie in der behandlungsfreien Verlängerung dieser Studie untersucht, in die 4.595 der 6.293 Patienten aufgenommen wurden, die die Hauptstudie abschlossen (N = 8.058). Diese wurden bis Woche 52 nachbeobachtet. Von allen in der Hauptstudie behandelten Patienten zeigten 1.749 (21,7 %) ein mittleres und 644 (8,0 %) ein hohes KV-Risiko gemäß Framingham-Score.

Primärer KV-Endpunkt war die Dauer bis zu einem schweren kardiovaskulären Ereignis (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events), definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall während der Behandlung. Todesfälle und kardiovaskuläre Ereignisse wurden von einem unabhängigen Komitee beurteilt, das die Behandlung gemäß Patientenrandomisierung nicht kannte.

In der folgenden Tabelle werden MACE-Inzidenz und Hazard-Ratio im Vergleich zu Placebo für alle Behandlungsgruppen während der Behandlung sowie kumulativ für den Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage und bis zum Ende der Studie dargestellt.

	<b>CHAMPIX N = 2.016</b>	<b>Bupropion N = 2.006</b>	<b>NET N = 2.022</b>	<b>Placebo N = 2.014</b>
<b><i>Während der Behandlung</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Während der Behandlung plus 30 Tage</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b><i>Bis zum Ende der Studie</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Die Verwendung von CHAMPIX, Bupropion und NET ging bei Rauchern, die bis zu 12 Wochen lang behandelt und bis zu 1 Jahr nachbeobachtet wurden, nicht mit einem erhöhten Risiko für KV-UE gegenüber Placebo einher. Aufgrund der relativ niedrigen Gesamtanzahl von Ereignissen kann ein Zusammenhang jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

*Personen mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von CHAMPIX (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der

4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis Woche 52. Das Sicherheitsprofil von Vareniclin, einschließlich seines pulmonalen Sicherheitsprofils, war vergleichbar mit dem, welches auch bei anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wurde.

Die Ergebnisse der 4W-CQR von Woche 9 bis Woche 12 und der CA von Woche 9 bis Woche 52 sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	<b>4W-CQR</b>	<b>CA Woche 9 bis 52</b>
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds Ratio (CHAMPIX vs. Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Personen mit Major Depression in der Anamnese*

Die Wirksamkeit von Vareniclin wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 525 Patienten mit einer Vorgeschichte einer Major Depression in den vergangenen 2 Jahren oder unter deren stabiler Behandlung gezeigt. Die Entwöhnungsraten in diesem Personenkreis waren gleich zu denen, die für die allgemeine Bevölkerung berichtet wurden. Die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 12 betrug 35,9 % in der Vareniclinbehandlungsgruppe bzw. 15,6 % in der Placebogruppe [OR 3,35 (95%-KI: 2,16 bis 5,21)], von Woche 9 bis Woche 52 betragen die Werte 20,3 % bzw. 10,4 % [OR 2,36 (95%-KI: 1,40 bis 3,98)].

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ) in der Vareniclingruppe waren Übelkeit (27,0 % vs. 10,4 % unter Placebo), Kopfschmerzen (16,8 % vs. 11,2 %), abnorme Träume (11,3 % vs. 8,2 %), Schlaflosigkeit (10,9 % vs. 4,8 %) und Reizbarkeit (10,9 % vs. 8,2 %). Bei den Messungen mit den psychiatrischen Skalen zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Vareniclin- und der Placebogruppe, und es kam während der Studie in keiner der Behandlungsgruppen zu einer Gesamtverschlechterung der Depressionen oder anderer psychiatrischer Symptome.

#### *Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vareniclin wurden in einer doppelblinden, 2:1 randomisierten (Vareniclin [1 mg zweimal täglich] : Placebo) Studie mit 128 Rauchern, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung litten und mit antipsychotischen Medikamenten behandelt wurden, bewertet. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Vareniclin oder Placebo behandelt. Daran schloss sich eine behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase von 12 Wochen an.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Vareniclingruppe waren Übelkeit (23,8 % vs. 14,0 % bei Placebo), Kopfschmerzen (10,7 % vs. 18,6 % bei Placebo) und Erbrechen (10,7 % vs. 9,3 % bei Placebo). Unter den berichteten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen war Schlaflosigkeit die einzige, die in beiden Gruppen mit mehr als 5 % berichtet wurde und mit einem höheren Anteil in der Vareniclingruppe als in der Placebogruppe (9,5 % vs. 4,7 %) auftrat.

Insgesamt zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen anhand Messungen mit psychiatrischen Skalen keine Verschlechterung der Schizophrenie. Insgesamt zeigten sich keine Änderungen in den extrapyramidalen Zeichen.

In der Vareniclingruppe berichteten im Vergleich zur Placebogruppe mehr Probanden über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach Einnahme der letzten Behandlungsdosis). Während der aktiven Behandlungsphase war die Inzidenz von suizidbezogenen Ereignissen bei den Probanden, die Vareniclin einnahmen, ähnlich zu denen, die Placebo bekamen (11 % vs. 9,3 %). Der Anteil an Probanden mit suizidbezogenen Ereignissen blieb in der aktiven Behandlungsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase in der Vareniclingruppe unverändert; in der Placebogruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase

niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung ziehen zu können.

*Studie zur neuropsychiatrischen Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen:*

Vareniclin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten Studie an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen untersucht (psychiatrische Kohorte, N = 4.074, nicht-psychiatrische Kohorte, N = 3.984). Die Probanden im Alter von 18 bis 75 Jahren, die mindestens 10 Zigaretten/Tag rauchten, wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Behandlungsgruppen Vareniclin 1 mg (zweimal täglich), Bupropion SR 150 mg (zweimal täglich), Nikotinersatztherapie-Pflaster (NET) 21 mg/Tag mit stufenweiser Dosisanpassung oder Placebo verteilt, über 12 Wochen behandelt und anschließend für weitere 12 Wochen nachuntersucht.

Primärer Sicherheitsendpunkt war eine Kombination folgender neuropsychiatrischer (NPS) unerwünschter Ereignisse (UE): schwere Ausprägung von Angstzuständen, Depression, abnorme Gefühlslage oder Feindseligkeit und/ oder moderate bis schwere Fälle von Agitiertheit, Aggression, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Mordgedanken, Manie, Panikreaktion, Paranoia, Psychose, Suizidgedanken, Suizidverhalten oder vollendeter Suizid.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der kombinierten NPS UE als primären Endpunkt nach Behandlungsgruppen und die Risikodifferenzen (RDs) (95%-KI) im Vergleich zu Placebo in der **nicht-psychiatrischen Kohorte**.

Darüber hinaus zeigt die Tabelle die Untergruppe für den Endpunkt kombinierte NPS UE schwerer Ausprägung:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>			
	<b>N = 3.984</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NET</b>	<b>Placebo</b>
<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	990	989	1.006	999
<b>Primärer Endpunkt komb. NPS UE n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95%-KI) vs. Placebo</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Endpunkt komb. NPS UE schwerer Ausprägung n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

UE = unerwünschtes Ereignis; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

Die Häufigkeit der Ereignisse des kombinierten Endpunkts war gering und für jede der aktiven Behandlungen ähnlich wie oder geringer als bei Placebo. Der Einsatz von Vareniclin, Bupropion und NET in der nicht-psychiatrischen Kohorte war im Vergleich zu Placebo nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko von NPS UE als kombiniertem primären Endpunkt assoziiert (95%-KIs kleiner oder gleich Null).

Die Prozentsätze der Probanden mit Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in der Vareniclin- und der Placebogruppe während der Behandlung und in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase waren ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt:



	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b> <b>N = 3.984</b>			
	<b>Vareniclin</b>  <b>N = 990</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b>  <b>N = 989</b> <b>n (%)</b>	<b>NET</b>  <b>N = 1.006</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b>  <b>N = 999</b> <b>n (%)</b>
<b>Während der Behandlung</b>				
Bewertete Anzahl	988	983	996	995
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suizidales Verhalten	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suizidgedanken	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Während der Nachuntersuchung</b>				
Bewertete Anzahl	807	816	800	805
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suizidales Verhalten	0	1 (0,1)	0	0
Suizidgedanken	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

Bei einem mit Placebo behandelten Probanden der nicht-psychiatrischen Kohorte wurde ein Suizid gemeldet.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der kombinierten NPS UE als primären Endpunkt nach Behandlungsgruppen und die RDs (95%-KI) im Vergleich zu Placebo in der **psychiatrischen Kohorte**. Die einzelnen Komponenten des Endpunkts werden ebenfalls dargestellt.

Darüber hinaus zeigt die Tabelle die Untergruppe für den Endpunkt kombinierte NPS UE schwerer Ausprägung:

	<b>Psychiatrische Kohorte</b> <b>N = 4.074</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NET</b>	<b>Placebo</b>
<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	1.026	1.017	1.016	1.015
<b>Primärer Endpunkt komb. NPS UE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95%-KI) vs. Placebo</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Komponenten des primären Endpunkts NPS UE n (%):</b>				
Angstzustände <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Abnorme Gefühlslage <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Feindseligkeit <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitiertheit <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Wahnvorstellungen <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halluzinationen <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordgedanken <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikreaktion <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suizidales Verhalten <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suizidgedanken <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Vollendeter Suizid <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Endpunkt komb. NPS UE schwerer Ausprägung n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

UE = unerwünschtes Ereignis; <sup>a</sup>Schweregrad = UE schwerer Intensität; <sup>b</sup> Schweregrad = UE mäßig schwerer und schwerer Intensität; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden in allen Behandlungsgruppen mehr Ereignisse berichtet als in der nicht-psychiatrischen Kohorte. Die Häufigkeit der Ereignisse des kombinierten Endpunkts war für alle aktiven Behandlungen größer als für Placebo. Der Einsatz von Vareniclin, Bupropion und NET war in der psychiatrischen Kohorte im Vergleich zu Placebo jedoch nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko von NPS UE als kombiniertem primären Endpunkt assoziiert (95%-KI schloss die Null ein).

In der psychiatrischen Kohorte waren die Prozentsätze der Probanden mit Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in der Vareniclin- und der Placebogruppe während der Behandlung und in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt:

	<b>Psychiatrische Kohorte</b> N = 4.074			
	<b>Vareniclin</b> N = 1.026 n (%)	<b>Bupropion</b> N = 1.017 n (%)	<b>NET</b> N = 1.016 n (%)	<b>Placebo</b> N = 1.015 n (%)
<b>Während der Behandlung</b>				
Bewertete Anzahl	1.017	1.012	1.006	1.006
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suizidales Verhalten	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suizidgedanken	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Während der Nachuntersuchung</b>				
Bewertete Anzahl	833	836	824	791
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suizidales Verhalten	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suizidgedanken	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden keine vollzogenen Suizide berichtet.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der mit Vareniclin behandelten Probanden in dieser Studie stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der vor Markteinführung durchgeführten Studien überein.

In beiden Kohorten erwies sich Vareniclin in Bezug auf die CO-bestätigte Rauchabstinenz von Woche 9 bis Woche 12 und von Woche 9 bis Woche 24 als statistisch überlegen gegenüber den Probanden, die mit Bupropion, Nikotinpflaster und Placebo behandelt wurden (siehe nachfolgende Tabelle).

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>	<b>Psychiatrische Kohorte</b>
<b>CA 9 bis 12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1.005 (38,0%)	301/1.032 (29,2%)
Bupropion	261/1.001 (26,1%)	199/1.033 (19,3%)
NET	267/1.013 (26,4%)	209/1.025 (20,4%)
Placebo	138/1.009 (13,7%)	117/1.026 (11,4%)
<b>Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert</b>		
Vareniclin vs. Placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NET vs. Placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniclin vs. Bupropion	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniclin vs. NET	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001

	Nicht-psychiatrische Kohorte	Psychiatrische Kohorte
<b>CA 9 bis 24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1.005 (25,5%)	189/1.032 (18,3%)
Bupropion	188/1.001 (18,8%)	142/1.033 (13,7%)
NET	187/1.013 (18,5%)	133/1.025 (13,0%)
Placebo	106/1.009 (10,5%)	85/1.026 (8,3%)
<b>Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert</b>		
Vareniclin vs. Placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NET vs. Placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Vareniclin vs. Bupropion	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniclin vs. NET	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

CA = Rate der kontinuierlichen Abstinenz; KI = Konfidenzintervall; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

#### *Neuropsychiatrische Sicherheit, Metaanalysen und Beobachtungsstudien:*

Analysen von Daten aus klinischen Studien erbrachten keine Hinweise drauf, dass unter Vareniclin ein höheres Risiko für schwere neuropsychiatrische Ereignisse vorliegt als unter Placebo. Zudem haben unabhängige Beobachtungsstudien kein erhöhtes Risiko für schwere neuropsychiatrische Ereignisse bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Nikotinersatztherapie (NET) oder Bupropion erhielten, aufgezeigt.

#### *Therapieabbruch*

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 11,4 % für Vareniclin im Vergleich zu 9,7 % unter Placebo. In dieser Gruppe wurden bei den mit Vareniclin behandelten Patienten für die häufigsten Nebenwirkungen folgende Abbruchraten verzeichnet: Übelkeit (2,7 % vs. 0,6 % unter Placebo), Kopfschmerzen (0,6 % vs. 1,0 % unter Placebo), Schlaflosigkeit (1,3 % vs. 1,2 % unter Placebo) sowie abnorme Träume (0,2 % vs. 0,2 % unter Placebo).

#### Analysen von klinischen Studien:

Eine Metanalyse von 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, die 1.907 Patienten umfassten (1.130 Vareniclin, 777 Placebo), wurde durchgeführt, um Suizidgedanken und suizidales Verhalten gemäß der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zu beurteilen. Diese Metanalyse umfasste eine Studie (N = 127) an Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung in der Anamnese sowie eine weitere Studie (N = 525) an Patienten mit Depression in der Anamnese. Die Ergebnisse zeigten keine Erhöhung der Inzidenz von Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, was aus der unten stehenden Tabelle ersichtlich wird. Von den 55 Patienten, die Suizidgedanken oder suizidales Verhalten berichteten, stammten 48 (24 Vareniclin, 24 Placebo) aus den zwei Studien, in die Patienten mit Schizophrenie/ schizoaffektiver Störung oder Depression in der Anamnese eingeschlossen wurden. In den anderen drei Studien berichteten nur wenige Patienten davon (4 Vareniclin, 3 Placebo).

#### **Anzahl von Patienten und der Risk Ratio für Suizidgedanken und/ oder suizidales Verhalten gemäß C-SSRS aus einer Metanalyse von 5 klinischen Studien, in denen Vareniclin mit Placebo verglichen wurde:**

	Vareniclin (N = 1.130)	Placebo (N = 777)
Patienten mit Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patientenjahre der Exposition	325	217
Risk Ratio # (RR; 95%-KI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Davon berichtete jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm von suizidalem Verhalten

\*\* Patienten mit Ereignissen, die bis zu 30 Tage nach der Behandlung auftraten; % sind nicht nach Studie gewichtet

# RR der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre

Eine Metaanalyse von 18 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien wurde durchgeführt, um die neuropsychiatrische Sicherheit von Vareniclin zu beurteilen. Diese Studien umfassen 5 Studien, die oben beschrieben sind und bei denen C-SSRS verwendet wurde, und insgesamt 8.521 Patienten (5.072 Vareniclin, 3.449 Placebo), wobei einige von ihnen an psychiatrischen Erkrankungen litten. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Inzidenz der kombinierten neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen, ausgenommen Schlafstörungen, bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten, wobei der Risk Ratio bei 1,01 (95%-KI: 0,89 bis 1,15) lag. Gepoolte Daten aus diesen 18 Studien zeigten eine ähnliche Inzidenzrate für einzelne Kategorien der psychiatrischen Ereignisse bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die unten stehende Tabelle beschreibt die am häufigsten ( $\geq 1\%$ ) berichteten Kategorien unerwünschter Ereignisse, die mit der psychiatrischen Sicherheit im Zusammenhang stehen, ausgenommen Schlafstörungen.

**Psychiatrische unerwünschte Wirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten basierend auf gepoolten Daten aus 18 klinischen Studien auftraten:**

	<b>Vareniclin</b> (N = 5.072)	<b>Placebo</b> (N = 3.449)
Angststörungen und -symptome	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressive Gemütsstörungen und -erkrankungen	179 (3,5)	108 (3,1)
NEC* Gemütsstörungen und -erkrankungen	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = Nicht anderweitig klassifizierte

Zählungen (prozentuale Anteile) entsprachen der Anzahl der Patienten, die das Ereignis berichtet haben

**Beobachtungsstudien**

Vier Beobachtungsstudien mit jeweils 10.000 bis 30.000 Anwendern von Vareniclin in den angepassten Analysen verglichen das Risiko schwerer neuropsychiatrischer Ereignisse, einschließlich neuropsychiatrischer Hospitalisierungen und fataler sowie nicht-fataler Selbstverletzungen, bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, gegenüber Patienten, denen NET oder Bupropion verschrieben worden waren. Alle Studien waren retrospektive Kohortenstudien und schlossen sowohl Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese sowie solche ohne ein. Alle Studien verwendeten statistische Methoden, um Störfaktoren, einschließlich der Verschreibung von Vareniclin an gesündere Patienten, zu kontrollieren, wobei die Möglichkeit der residualen Konfundierung besteht.

Zwei dieser Studien fanden keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos neuropsychiatrischer Hospitalisierungen zwischen den Anwendern von Vareniclin und den Anwendern der Nikotinpflaster (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,56 bis 2,34 in der ersten Studie und 0,76; KI: 0,40 bis 1,46 in der zweiten Studie). Die Power, die Unterschiede in diesen zwei Studien zu entdecken, war beschränkt. Die dritte Studie zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos von psychiatrischen unerwünschten Wirkungen, die bei einem Aufsuchen einer Notfallstation oder bei stationärer Aufnahme festgestellt wurden, zwischen den Anwendern von Vareniclin und Bupropion (HR 0,85; 95%-KI: 0,55 bis 1,30). Nach der Markteinführung wurde berichtet, dass Bupropion mit neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen assoziiert sein kann.

Die vierte Studie zeigte keine Hinweise auf ein höheres Risiko für fatale und nicht-fatale Selbstverletzungen (HR 0,88; 95%-KI: 0,52 bis 1,49) bei Patienten, denen Vareniclin verschrieben wurde, im Vergleich zu Patienten, denen NET verschrieben wurde. Entdeckte Suizide waren in den 3 Monaten nach der Aufnahme einer medikamentösen Behandlung selten (2 Fälle bei 31.260 Anwendern von Vareniclin und 6 Fälle bei 81.545 Anwendern von NET).

## Kohortenstudie in der Schwangerschaft

In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurden Säuglinge nach Exposition mit CHAMPIX *in utero* (N = 335) mit Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten (N = 78.412), sowie Säuglingen von während der Schwangerschaft nicht rauchenden Müttern verglichen (N = 806.438). Bei Säuglingen mit CHAMPIX-Exposition *in utero* wurden im Vergleich zu Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, niedrigere Raten in Bezug auf die folgenden Faktoren festgestellt: angeborene Missbildungen (3,6 % gegenüber 4,3 %), Totgeburt (0,3 % gegenüber 0,5 %), Frühgeburt (7,5 % gegenüber 7,9 %), Kleinwuchs in Bezug auf das Gestationsalter (12,5 % gegenüber 17,1 %) sowie vorzeitiger Blasensprung (3,6 % gegenüber 5,4 %).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen von Vareniclin werden typischerweise innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach Einnahme mehrerer Dosen durch gesunde Probanden wurde innerhalb von 4 Tagen ein Steady State erreicht. Die Resorption nach Einnahme erfolgt praktisch vollständig, und die systemische Verfügbarkeit ist hoch. Die orale Bioverfügbarkeit von Vareniclin wird durch Nahrungsaufnahme oder Tageszeit der Einnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Vareniclin penetriert in die Gewebe einschließlich dem Gehirn. Das offensichtliche Verteilungsvolumen betrug im Durchschnitt 415 l (% CV = 50) im Steady State. Die Plasmaproteinbindung von Vareniclin ist gering ( $\leq 20$  %) und von Alter und Nierenfunktion unabhängig. Bei Nagern überwindet Vareniclin die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

### Biotransformation

Vareniclin wird nur in geringem Maße metabolisiert und zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Nebenmetaboliten im Urin sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und Hydroxyvareniclin. Im Kreislauf liegt die Substanz zu 91 % als Vareniclin vor. Zirkulierende Nebenmetaboliten sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und N-Glukosylvareniclin.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin Cytochrom-P450-Enzyme ( $IC_{50} > 6\ 400$  ng/ml) nicht hemmt. Die untersuchten P-450-Enzyme waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5. Auch bei humanen Hepatozyten hat Vareniclin *in vitro* die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme 1A2 und 3A4 nicht induziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vareniclin beträgt ca. 24 Stunden. Die renale Elimination von Vareniclin erfolgt hauptsächlich über glomeruläre Filtration gemeinsam mit aktiver tubulärer Sekretion über den organischen Kationentransporter OCT2 (siehe Abschnitt 4.5).

### Linearität/ Nicht-Linearität

Vareniclin zeigt bei Gabe als Einzeldosis (0,1 bis 3 mg) oder bei wiederholter Anwendung von 1 bis 3 mg/Tag eine lineare Kinetik.

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

In spezifischen pharmakokinetischen Studien und pharmakokinetischen Analysen der Studienpopulation wurde gezeigt, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Vareniclin in Bezug auf Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Raucherstatus oder gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln gibt.

### *Leberinsuffizienz*

Aufgrund des Fehlens eines signifikanten hepatischen Metabolismus dürfte die Pharmakokinetik von Vareniclin bei Patienten mit Leberinsuffizienz unverändert sein (siehe Abschnitt 4.2).

### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Vareniclin war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance  $> 50$  ml/min und  $\leq 80$  ml/min) unverändert. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min und  $\leq 50$  ml/min) erhöhte sich die Exposition mit Vareniclin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance  $> 80$  ml/min) um das 1,5-Fache. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance  $< 30$  ml/min) war die Exposition mit Vareniclin um das 2,1-Fache erhöht. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde Vareniclin wirksam mittels Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Vareniclin bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion (Alter: 65 bis 75 Jahre) war ähnlich wie bei jüngeren erwachsenen Probanden (siehe Abschnitt 4.2). Hinsichtlich älterer Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachdosierung von Vareniclin wurde an Jugendlichen im Alter von 12 bis (einschließlich) 17 Jahren untersucht. Sie war annähernd dosisproportional im untersuchten Dosisbereich von 0,5 bis 2 mg täglich. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht  $> 55$  kg war die systemische Exposition im Steady State, bestimmt durch die  $AUC_{(0,24)}$ , bei gleicher Dosis vergleichbar mit den Werten bei Erwachsenen. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 55$  kg war die systemische Exposition im Steady State nach Gabe von zweimal täglich 0,5 mg Vareniclin durchschnittlich höher (um ca. 40 %) im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit und die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Daher können keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Dosierung, Genotoxizität, Fertilität und der embryofetalen Entwicklung zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Bei männlichen Ratten, die über 2 Jahre Vareniclin erhielten, erhöhte sich die Inzidenz von Hibernomen (braunes Lipom) dosisabhängig. Die Nachkommen von trächtigen Ratten, die mit Vareniclin behandelt wurden, zeigten eine Abnahme der Fertilität sowie eine Erhöhung der durch Geräusche verursachten Aufschreckreflexe (siehe Abschnitt 4.6). Diese Wirkungen wurden nur bei einer Exposition beobachtet, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lag, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Vareniclin anregende Eigenschaften besitzt, wenn auch in geringerem Maß als Nikotin. In klinischen Studien am Menschen zeigte Vareniclin ein geringes Missbrauchspotenzial.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Croscarmellose-Natrium  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

HDPE-Flasche: 2 Jahre  
Blisterpackungen: 3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.  
HDPE-Flasche: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Folgepackungen

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 28 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 28 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 112 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 140 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel



PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 28 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 28 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 112 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 140 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Polypropylenverschluss und Abziehfolie aus Aluminium/ Polyethylen mit 56 x 1-mg-Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/06/360/002  
EU/1/06/360/004  
EU/1/06/360/005  
EU/1/06/360/009  
EU/1/06/360/010  
EU/1/06/360/011  
EU/1/06/360/013  
EU/1/06/360/015  
EU/1/06/360/016  
EU/1/06/360/020  
EU/1/06/360/021  
EU/1/06/360/022  
EU/1/06/360/024

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung: 29. Juni 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 0,5-mg-Filmtablette enthält 0,5 mg Vareniclin (als Tartrat).

Eine 1-mg-Filmtablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

0,5-mg-Filmtabletten: Weiße, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 0.5“ auf der anderen Seite, 4 mm x 8 mm

1-mg-Filmtabletten: Hellblaue, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 1.0“ auf der anderen Seite, 5 mm x 10 mm

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CHAMPIX ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 1 mg Vareniclin, im Anschluss an eine 1-wöchige Titrationsphase wie in folgender Tabelle dargestellt:

Tag 1 bis 3:	0,5 mg einmal täglich
Tag 4 bis 7:	0,5 mg zweimal täglich
Tag 8 bis Behandlungsende:	1 mg zweimal täglich

Der Patient sollte für sich ein Datum festlegen, ab dem er nicht mehr raucht. Die Behandlung mit CHAMPIX sollte üblicherweise 1 bis 2 Wochen vor diesem Datum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten sollten über 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

Bei Patienten, die am Ende der 12 Wochen das Rauchen erfolgreich aufgegeben haben, kann eine weitere Behandlung über 12 Wochen mit zweimal täglich 1 mg CHAMPIX zur Aufrechterhaltung der Abstinenz in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die das Rauchen nicht abrupt aufgeben können oder wollen, kann ein schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung mit CHAMPIX in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten das Rauchen während der ersten 12 Wochen der Behandlung reduzieren und nach dem Ende dieser Behandlungsdauer ganz aufgeben. Die Patienten sollten danach weitere 12 Wochen CHAMPIX einnehmen, sodass insgesamt 24 Behandlungswochen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben und die während einer vorausgegangenen CHAMPIX-Behandlung das Rauchen nicht aufgeben konnten oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, können von einem weiteren Versuch profitieren, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, bei denen die Nebenwirkungen von CHAMPIX nicht tolerierbar sind, kann die CHAMPIX-Dosis vorübergehend oder dauerhaft auf zweimal täglich 0,5 mg verringert werden.

Bei Therapien zur Raucherentwöhnung ist die Gefahr eines Rückfalls unmittelbar nach Therapieende erhöht. Für Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko kann ein Ausschleichen der Dosierung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da bei älteren Patienten eine reduzierte Nierenfunktion wahrscheinlicher ist, sollte der verschreibende Arzt bei diesen Patienten den Nierenfunktionsstatus berücksichtigen.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter (geschätzte Kreatinin-Clearance  $> 50$  ml/min und  $\leq 80$  ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min und  $\leq 50$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, bei denen nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, kann die Dosierung auf 1 mg einmal täglich verringert werden.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) beträgt die empfohlene Dosierung von CHAMPIX einmal täglich 1 mg. Die Behandlung sollte mit einmal täglich 0,5 mg über die ersten 3 Tage begonnen und dann auf einmal täglich 1 mg gesteigert werden. Aufgrund ungenügender klinischer Erfahrung mit CHAMPIX bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Behandlung dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

CHAMPIX muss eingenommen werden, und die Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. CHAMPIX kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Auswirkungen der Raucherentwöhnung

Physiologische Veränderungen als Folge einer Raucherentwöhnung, mit oder ohne Behandlung mit CHAMPIX, können die Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik bestimmter Arzneimittel verändern.

Daher können für diese Arzneimittel Dosisanpassungen erforderlich sein (Beispiele hierfür sind u. a. Theophyllin, Warfarin und Insulin). Da das Rauchen CYP1A2 induziert, kann die Raucherentwöhnung zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten führen.

### Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet.

In einer groß angelegten randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten Studie wurde das Risiko schwerwiegender neuropsychiatrischer Ereignisse bei Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen verglichen, die zur Raucherentwöhnung mit Vareniclin, Bupropion, Nikotinersatztherapie (NET) in Form von Pflastern oder Placebo behandelt wurden. Der primäre Sicherheitsendpunkt war eine Kombination aus unerwünschten neuropsychiatrischen Ereignissen, die aus Praxiserfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden.

Die Anwendung von Vareniclin bei Patienten sowohl mit als auch ohne psychiatrische Vorerkrankungen war im Vergleich zu Placebo nicht mit einem erhöhten Risiko unerwünschter neuropsychiatrischer Ereignisse als zusammengesetztem Endpunkt verbunden (siehe Abschnitt 5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften** – *Studie zur neuropsychiatrischen Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen*).

Eine depressive Stimmungslage, selten verbunden mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein.

Ärzte sollten sich bewusst sein, dass bei Patienten, die versuchen, mit oder ohne Behandlung das Rauchen aufzugeben, möglicherweise schwere neuropsychiatrische Symptome auftreten können. Falls unter der Behandlung mit Vareniclin schwere neuropsychiatrische Symptome auftreten, sollen die Patienten die Einnahme von Vareniclin sofort beenden und einen Arzt aufsuchen, der eine erneute Abwägung der Behandlungsmöglichkeiten vornehmen muss.

### Psychiatrische Vorerkrankungen

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Arzneimitteltherapie wurde mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Aus Raucherentwöhnungsstudien mit CHAMPIX liegen Daten zu Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese vor (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Raucherentwöhnungsstudie wurden unabhängig von der Behandlung unerwünschte neuropsychiatrische Ereignisse häufiger bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung berichtet als bei Patienten ohne eine solche Vorerkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht geboten, und die Patienten sollten entsprechend beraten werden.

### Krampfanfälle

Aus klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung liegen zu Patienten mit und ohne Krampfanfälle in der Anamnese, die mit CHAMPIX behandelt wurden, Berichte über das Auftreten von Krampfanfällen vor. Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Beschwerden ist bei der Gabe von CHAMPIX Vorsicht geboten.

## Therapieabbruch

Am Ende der Behandlung war das Absetzen von CHAMPIX bei bis zu 3 % der Patienten verbunden mit einer Zunahme von Reizbarkeit, Verlangen zu rauchen, Depression und/ oder Schlaflosigkeit. Der Arzt sollte den Patienten entsprechend informieren und die Notwendigkeit für ein Ausschleichen der Dosierung diskutieren oder in Erwägung ziehen.

## Kardiovaskuläre Ereignisse

Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (siehe Abschnitt 5.1).

## Überempfindlichkeitsreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem, bei mit Vareniclin behandelten Patienten vor. Klinische Symptome hierbei waren u. a. Schwellungen in Gesicht, Mundbereich (Zunge, Lippen und Zahnfleisch), Hals (Kehle und Luftröhre) und den Extremitäten. In seltenen Fällen wurde von lebensbedrohlichen Angioödem berichtet, die aufgrund respiratorischer Beeinträchtigung eine sofortige medizinische Versorgung notwendig machten. Patienten mit derartigen Symptomen sollten die Behandlung mit Vareniclin abbrechen und umgehend medizinische Beratung in Anspruch nehmen.

## Hautreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen weiterhin Berichte über seltene, jedoch schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, bei mit Vareniclin behandelten Patienten vor. Da diese Hautreaktionen lebensbedrohlich sein können, sollten Patienten bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags oder einer Hautreaktion die Behandlung mit Vareniclin abbrechen und umgehend medizinische Beratung in Anspruch nehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der Eigenschaften von Vareniclin und der bisherigen klinischen Erfahrung zeigt CHAMPIX keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Es wird keine Dosisanpassung für CHAMPIX und die unten aufgeführten Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

Darüber hinaus verändern Wirkstoffe, die das Cytochrom-P450-System beeinflussen, die Pharmakokinetik von Vareniclin wahrscheinlich nicht, da Vareniclin zu weniger als 10 % seiner Clearance metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist eine Dosisanpassung von CHAMPIX nicht erforderlich.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin in therapeutischen Konzentrationen humane renale Transportproteine nicht hemmt. Daher besteht wahrscheinlich kein Einfluss von Vareniclin auf Wirkstoffe, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Metformin – siehe unten).

## Metformin

Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin. Auch Metformin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vareniclin.

## Cimetidin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin mit Vareniclin erhöhte sich die systemische Exposition von Vareniclin um 29 % aufgrund der Reduktion der renalen Clearance von Vareniclin. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin wird bei Personen mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Vareniclin unterbleiben.

## Digoxin

Vareniclin bewirkte keine Veränderung der Steady-State-Pharmakokinetik von Digoxin.

## Warfarin

Vareniclin bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Warfarin. Die Thromboplastinzeit (INR) wurde durch Vareniclin nicht beeinflusst. Die Raucherentwöhnung an sich kann zu Veränderungen der Pharmakokinetik von Warfarin führen (siehe Abschnitt 4.4).

## Alkohol

Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Vareniclin gibt es nur begrenzte klinische Daten. Fälle von verstärkter berauschender Wirkung des Alkohols bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, wurden nach der Markteinführung berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Vareniclin wurde jedoch nicht festgestellt.

## Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung

### *Bupropion*

Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Bupropion.

### *Nikotinersatztherapie (NET)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vareniclin und NET (transdermal) bei Rauchern über 12 Tage zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks (Durchschnitt: 2,6 mmHg), gemessen am letzten Tag der Studie. In dieser Studie traten Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Dyspepsie und Müdigkeit unter der Kombination häufiger auf als unter NET allein.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von CHAMPIX in Kombination mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung wurden nicht untersucht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Vareniclin hin (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vareniclin während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vareniclin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien weisen darauf hin, dass Vareniclin in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, weiterzustillen oder das Stillen abzubrechen bzw. die Therapie mit CHAMPIX fortzuführen oder abzubrechen, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind bzw. des Nutzens der Therapie mit CHAMPIX für die Frau getroffen werden.

## Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zum Einfluss von Vareniclin auf die Fertilität.

Ausgehend von den Standard-Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten ergaben die nicht klinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CHAMPIX kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. CHAMPIX kann Schwindelgefühle und Schläfrigkeit verursachen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollen angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen bzw. keine anderen potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, bis feststeht, ob dieses Arzneimittel die Durchführung dieser Tätigkeiten beeinträchtigt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung ist mit unterschiedlichen Symptomen verbunden. So wurden etwa dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, verringerte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit bzw. Gewichtszunahme von Patienten berichtet, die sich das Rauchen abgewöhnen wollten. Es wurde weder beim Studiendesign noch bei der Analyse der Studien mit CHAMPIX versucht, zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, und solchen, die möglicherweise auf den Nikotinentzug zurückzuführen waren. Nebenwirkungen basieren auf der Auswertung der Daten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien vor der Markteinführung. Sie wurden basierend auf den zusammengefassten Daten aus 18 placebokontrollierten Studien vor und nach der Markteinführung aktualisiert, in denen ca. 5.000 Patienten mit Vareniclin behandelt wurden.

Bei Patienten, die die empfohlene Dosierung von zweimal täglich 1 mg nach einer initialen Titrationsphase erhielten, war das häufigste unerwünschte Ereignis Übelkeit (28,6 %). In der Mehrzahl der Fälle trat die Übelkeit in der Anfangsphase der Behandlung auf, war leicht bis mäßig und führte selten zum Abbruch der Behandlung.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In folgender Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (Sehr häufig  $\geq 1/10$ ; Häufig  $\geq 1/100, < 1/10$ ; Gelegentlich  $\geq 1/1.000, < 1/100$ ; Selten  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Nasopharyngitis
Häufig	Bronchitis, Sinusitis
Gelegentlich	Pilzinfektionen, Virusinfektionen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	erniedrigte Thrombozytenzahl
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Gewichtszunahme, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Hyperglykämie
Selten	Diabetes mellitus, Polydipsie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	suizidales Verhalten, Aggressivität, Panikreaktion, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Selten	Psychosen, Somnambulismus, Verhaltensstörungen, Dysphorie, Bradyphrenie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Krampfanfälle, Tremor, Lethargie, Hypästhesie
Selten	Schlaganfall, Hypertonie, Dysarthrie, Koordinationsstörungen, Hypogeusie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Konjunktivitis, Augenschmerzen
Selten	Skotom, Skleraverfärbungen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen, erhöhte Herzfrequenz
Selten	Vorhofflimmern, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen-Amplitude im EKG
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	erhöhter Blutdruck, Hitzewallung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Entzündung der oberen Luftwege, Atemwegkongestion, Dysphonie, allergische Rhinitis, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhoe
Selten	Kehlkopfschmerz, Schnarchen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Abdominalschmerz, Zahnschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatochezie, Gastritis, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen
Selten	Hämatemesis, Stuhlveränderung, belegte Zunge

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Erythem, Akne, Hyperhidrose, nächtliche Schweißausbrüche
Selten	schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelspasmen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend
Selten	Gelenksteife, Kostochondritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	Pollakisurie, Nykturie
Selten	Glykosurie, Polyurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich	Menorrhagie
Selten	vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Asthenie, Unwohlsein
Selten	Kältegefühl, Zyste
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	abnormer Leberfunktionstest
Selten	abnorme Samenanalyse, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut

\* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohortenbeobachtungsstudie nach Markteinführung

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In den klinischen Studien vor der Markteinführung wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei Überdosierung sollten nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden.

Vareniclin war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt jedoch keine Erfahrungen mit der Dialysierbarkeit nach einer Überdosierung.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Zentralnervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit; ATC-Code: N07BA03

#### Wirkmechanismus

Vareniclin bindet mit einer hohen Affinität und Selektivität an die neuronalen  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinergen Acetylcholinrezeptoren, wo es als partieller Agonist wirkt – d. h. als Substanz, die sowohl

agonistische (mit geringerer intrinsischer Wirkung als Nikotin) als auch in Gegenwart von Nikotin antagonistische Wirkungen zeigt.

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren, also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtyp ( $K_i = 0,15 \text{ nM}$ ) als an andere Nikotinrezeptoren ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84 \text{ nM}$ ,  $\alpha 7$   $K_i = 620 \text{ nM}$ ,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3\,400 \text{ nM}$ ) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter ( $K_i > 1 \text{ }\mu\text{M}$ , außer an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren:  $K_i = 350 \text{ nM}$ ).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung beruht auf der Wirkung von Vareniclin als partieller Agonist am  $\alpha 4\beta 2$ -Nikotinrezeptor, wo die Bindung einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern (agonistische Wirkung), während gleichzeitig eine Reduktion des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird, und zwar durch eine Blockade der Bindung von Nikotin an  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren (antagonistische Wirkung).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Erfolgsaussichten von Therapien zur Raucherentwöhnung sind besser bei Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben, und die zusätzlich Beratung und Unterstützung erhalten.

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit chronischen Zigarettenrauchern ( $\geq 10$  Zigaretten am Tag) nachgewiesen.

Zweitausendsechshundertneunzehn (2.619) Patienten erhielten zweimal täglich 1 mg CHAMPIX (titriert in der 1. Woche), 669 Patienten erhielten zweimal täglich 150 mg Bupropion (auch titriert), und 684 Patienten erhielten Placebo.

#### *Klinische Vergleichsstudien*

2 identische klinische Doppelblindstudien wurden prospektiv zum Vergleich der Wirksamkeit von CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg), retardiertem Bupropion (zweimal täglich 150 mg) und Placebo bei der Raucherentwöhnung durchgeführt. In diesen Studien mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen wurden die Patienten 12 Wochen lang behandelt, gefolgt von einer behandlungsfreien Phase über 40 Wochen.

Der primäre Endpunkt beider Studien war die durch Messung von Kohlenmonoxid (CO) bestätigte kontinuierliche Abstinenz vom Rauchen (*Continuous Quit Rate*) über 4 Wochen (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Der primäre Endpunkt zeigte für CHAMPIX eine statistische Überlegenheit gegenüber Bupropion bzw. Placebo.

Nach der behandlungsfreien Phase von 40 Wochen war ein bedeutender sekundärer Endpunkt in beiden Studien die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) in Woche 52. Die CA wurde definiert als Prozentsatz aller Teilnehmer, die von Woche 9 bis Woche 52 nicht rauchten (kein einziger Zug an einer Zigarette) und bei denen die gemessene CO-Exhalation nicht größer als 10 ppm war.

Die 4W-CQR-Werte (Woche 9 bis 12) und die CA (Wochen 9 bis 52) aus den Studien 1 und 2 sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Studie 1 (n = 1.022)		Studie 2 (n = 1.023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds Ratio CHAMPIX vs. Placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds Ratio CHAMPIX vs. Bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Patientenangaben zu Rauchverlangen, Entzugssymptomen und Verstärkungseffekten des Rauchens*  
Während der aktiven Behandlungsphase zeigten in beiden Studien (1 und 2) die mit CHAMPIX behandelten randomisierten Patienten im Vergleich zu jenen mit Placebo eine signifikante Reduktion des Verlangens zu rauchen und der Entzugssymptome. Im Vergleich zu Placebo verringerte CHAMPIX auch signifikant die Verstärkungseffekte des Rauchens, also die Effekte, die Patienten, die während der Behandlung rauchen, zu einer Beibehaltung ihrer Rauchgewohnheiten motivieren können. Die Wirkung von Vareniclin auf das Rauchverlangen, die Entzugssymptome und Verstärkungseffekte des Rauchens wurden in der behandlungsfreien Langzeit-Nachbeobachtungsphase nicht untersucht.

#### *Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz*

In der dritten Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit CHAMPIX über 12 weitere Wochen zur Aufrechterhaltung der Abstinenz untersucht. In dieser offenen Studie erhielten die Patienten (n = 1.927) zweimal täglich CHAMPIX 1 mg über 12 Wochen. Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen.

Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CQR) von Woche 13 bis Woche 24 in der doppelblinden Behandlungsphase. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 13 bis Woche 52.

Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo; die Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der CA wurde bis Woche 52 aufrechterhalten. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

#### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Differenz (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)
CA* Woche 13 bis 24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %; 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* Woche 13 bis 52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %; 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Zur Bestimmung der klinischen Wirksamkeit bei dunkelhäutigen Menschen gibt es derzeit nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Behandlung von CHAMPIX.

### *Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Vareniclin wurden bei Rauchern untersucht, die die Wahl hatten, zwischen der 1. und 5. Behandlungswoche mit dem Rauchen aufzuhören. In dieser Studie über 24 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 12 Wochen. Die Rate der 4-wöchigen Abstinenz (Woche 9 bis 12) für Vareniclin oder Placebo betrug 53,9 % bzw. 19,4 % (Differenz = 34,5 %; 95%-KI: 27,0 % bis 42,0 %), und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 24 lag unter Vareniclin bei 35,2 % gegenüber 12,7 % unter Placebo (Differenz = 22,5 %; 95%-KI: 15,8 % bis 29,1 %). Patienten, die sich nicht auf einen Rauchstopp innerhalb von 1 bis 2 Wochen festlegen wollten oder konnten, konnte angeboten werden, mit der Therapie zu beginnen und dann für den Rauchstopp ihren eigenen Zeitpunkt innerhalb von 5 Wochen festzulegen.

### *Studie zur erneuten Behandlung von Probanden mit CHAMPIX*

CHAMPIX wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 494 Probanden untersucht, die zuvor einen Versuch unternommen hatten, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben, und entweder keinen Erfolg hatten, mit dem Rauchen aufzuhören oder nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen hatten. Teilnehmer, bei denen während der vorangegangenen Behandlung eine besorgniserregende Nebenwirkung aufgetreten war, wurden ausgeschlossen. Die Probanden erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 249) oder Placebo (n = 245) über 12 Behandlungswochen und wurden über eine behandlungsfreie Phase von bis zu 40 Wochen nachbeobachtet. Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten in der Vergangenheit, mindestens 3 Monate vor Aufnahme in die Studie, CHAMPIX für einen Rauchentwöhnungsversuch eingenommen (für eine Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 2 Wochen) und hatten mindestens 4 Wochen lang geraucht.

Bei mit CHAMPIX behandelten Probanden fand sich eine höhere Rate der mittels CO-Messung bestätigten Abstinenz in den Wochen 9 bis 12 und in den Wochen 9 bis 52 im Vergleich zu placebobehandelten Probanden. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

#### **Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden**

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert
CA* Woche 9 bis 12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55), p < 0,0001
CA* Woche 9 bis 52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41), p < 0,0001

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

### *Schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung*

CHAMPIX wurde in einer 52-wöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 1.510 Probanden untersucht, die nicht innerhalb von 4 Wochen mit dem Rauchen aufhören konnten oder wollten, aber gewillt waren, den Rauchkonsum im Verlauf eines 12-wöchigen Zeitraums graduell zu reduzieren und dann ganz aufzugeben. Die Probanden erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 760) oder Placebo (n = 750) für die Dauer von 24 Wochen und wurden nach der Behandlung bis Woche 52 nachbeobachtet. Die Probanden wurden instruiert, die Anzahl der gerauchten Zigaretten bis zum Ende der ersten 4 Behandlungswochen um mindestens 50 % und danach von Woche 4 bis Woche 8 der Behandlung um weitere 50 % zu verringern, mit dem Ziel der vollständigen Abstinenz nach 12 Wochen. Nach der ersten 12-wöchigen Reduktionsphase wurde die Therapie für weitere 12 Wochen fortgesetzt. Bei mit CHAMPIX behandelten Probanden fand sich verglichen mit Placebo eine signifikant höhere Rate der kontinuierlichen Abstinenz. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

### Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert
CA* Woche 15 bis 24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53), p < 0,0001
CA* Woche 21 bis 52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50), p < 0,0001

\*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Das Sicherheitsprofil von CHAMPIX in dieser Studie stimmte mit dem aus den Studien vor der Markteinführung überein.

#### Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen

CHAMPIX wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten untersucht, die an einer seit mehr als 2 Monaten diagnostizierten stabilen kardiovaskulären Erkrankung (andere als oder zusätzlich zu Bluthochdruck) litten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 353) oder Placebo (n = 350) für die Dauer von 12 Wochen, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Die Rate der 4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) betrug für Vareniclin und Placebo 47,3 % bzw. 14,3 %, und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis 52 betrug 19,8 % (Vareniclin) vs. 7,4 % (Placebo).

Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch ein Komitee beurteilt, das die Einteilung der Patientenrandomisierung nicht kannte. Die folgenden anerkannten Ereignisse traten mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  % während der Behandlung (oder in der der Behandlung nachfolgenden 30-Tage-Periode) in einer der Behandlungsgruppen auf: nicht tödlicher Myokardinfarkt (1,1 % vs. 0,3 % für CHAMPIX vs. Placebo) und Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Während der therapiefreien Phase bis zur Woche 52 umfassten die anerkannten Ereignisse die Notwendigkeit für eine Koronarrevaskularisation (2,0 % vs. 0,6 %), Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %) und die Neudiagnose einer peripheren vaskulären Erkrankung (PVD) oder Aufnahme einer PVD-Behandlung (1,4 % vs. 0,6 %). Einige der Patienten, bei denen eine Koronarrevaskularisation notwendig war, erhielten die PVD-Behandlung als Teil der Behandlung eines nicht tödlichen Myokardinfarkts und einer Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris. Während der Studiendauer von 52 Wochen traten kardiovaskuläre Todesfälle bei 0,3 % der Patienten im CHAMPIX-Arm und bei 0,6 % der Patienten im Placebo-Arm auf.

Um die kardiovaskuläre Sicherheit von CHAMPIX systemisch zu bewerten, wurde eine Metaanalyse von 15 klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von  $\geq 12$  Wochen durchgeführt. Diese Studien schlossen 7.002 Patienten (4.190 CHAMPIX, 2.812 Placebo) ein. Die oben beschriebene Studie an Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, war in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die Analyse zur kardiovaskulären Sicherheit beinhaltete die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten des zusammengesetzten Endpunkts „Major Adverse Cardiovascular Event“ (MACE), der durch kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall definiert war. Die Ereignisse, die den Endpunkt darstellen, wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt, das die Einteilung der Patientenrandomisierung nicht kannte. Insgesamt kam es während der Behandlungszeiträume in den Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen waren, zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 7 [0,17 %]; Placebo: 2 [0,07 %]). Zusätzlich kam es im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage ebenfalls zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 13 [0,31 %]; Placebo: 6 [0,21 %]).

Die Metaanalyse zeigt, dass die Einnahme von CHAMPIX bei Patienten während der Behandlung zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 2,83 (95%-KI: 0,76 bis 10,55; p = 0,12) führt, und im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 1,95 (95%-KI: 0,79 bis 4,82; p = 0,15). Dies entspricht einem geschätzten Anstieg von 6,5 MACE-Ereignissen bzw. 6,3 MACE-Ereignissen je 1.000 Patientenjahre, entsprechend der Exposition. Das

Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis war bei rauchenden Patienten mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor höher als bei rauchenden Patienten ohne einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die Raten für die Gesamtmortalität beliebiger Ursache (CHAMPIX: 6 [0,14 %]; Placebo: 7 [0,25 %]) und für die kardiovaskuläre Mortalität (CHAMPIX: 2 [0,05 %]; Placebo: 2 [0,07 %]) waren in den CHAMPIX-Studienarmen und den Placebo-Armen der Metaanalyse ähnlich.

*Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen*

Die kardiovaskuläre (KV) Sicherheit von CHAMPIX wurde in der Studie an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen (Hauptstudie; siehe Abschnitt 5.1 – *Neuropsychiatrische Sicherheit*) sowie in der behandlungsfreien Verlängerung dieser Studie untersucht, in die 4.595 der 6.293 Patienten aufgenommen wurden, die die Hauptstudie abschlossen (N = 8.058). Diese wurden bis Woche 52 nachbeobachtet. Von allen in der Hauptstudie behandelten Patienten zeigten 1.749 (21,7 %) ein mittleres und 644 (8,0 %) ein hohes KV-Risiko gemäß Framingham-Score.

Primärer KV-Endpunkt war die Dauer bis zu einem schweren kardiovaskulären Ereignis (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events), definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall während der Behandlung. Todesfälle und kardiovaskuläre Ereignisse wurden von einem unabhängigen Komitee beurteilt, das die Behandlung gemäß Patientenrandomisierung nicht kannte.

In der folgenden Tabelle werden MACE-Inzidenz und Hazard-Ratio im Vergleich zu Placebo für alle Behandlungsgruppen während der Behandlung sowie kumulativ für den Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage und bis zum Ende der Studie dargestellt.

	<b>CHAMPIX N = 2.016</b>	<b>Bupropion N = 2.006</b>	<b>NET N = 2.022</b>	<b>Placebo N = 2.014</b>
<b><i>Während der Behandlung</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Während der Behandlung plus 30 Tage</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b><i>Bis zum Ende der Studie</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard-Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Die Verwendung von CHAMPIX, Bupropion und NET ging bei Rauchern, die bis zu 12 Wochen lang behandelt und bis zu 1 Jahr nachbeobachtet wurden, nicht mit einem erhöhten Risiko für KV-UE gegenüber Placebo einher. Aufgrund der relativ niedrigen Gesamtanzahl von Ereignissen kann ein Zusammenhang jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

*Personen mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von CHAMPIX (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der 4-

wöchigen Abstinenz (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis Woche 52. Das Sicherheitsprofil von Vareniclin, einschließlich seines pulmonalen Sicherheitsprofils, war vergleichbar mit dem, welches auch bei anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wurde. Die Ergebnisse der 4W-CQR von Woche 9 bis Woche 12 und der CA von Woche 9 bis Woche 52 sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	<b>4W-CQR</b>	<b>CA Woche 9 bis 52</b>
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds Ratio (CHAMPIX vs. Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Personen mit Major Depression in der Anamnese*

Die Wirksamkeit von Vareniclin wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 525 Patienten mit einer Vorgeschichte einer Major Depression in den vergangenen 2 Jahren oder unter deren stabiler Behandlung gezeigt. Die Entwöhnungsraten in diesem Personenkreis waren gleich zu denen, die für die allgemeine Bevölkerung berichtet wurden. Die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 12 betrug 35,9 % in der Vareniclinbehandlungsgruppe bzw. 15,6 % in der Placebogruppe [OR 3,35 (95%-KI: 2,16 bis 5,21)], von Woche 9 bis Woche 52 betrug die Werte 20,3 % bzw. 10,4 % [OR 2,36 (95%-KI: 1,40 bis 3,98)].

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ) in der Vareniclingruppe waren Übelkeit (27,0 % vs. 10,4 % unter Placebo), Kopfschmerzen (16,8 % vs. 11,2 %), abnorme Träume (11,3 % vs. 8,2 %), Schlaflosigkeit (10,9 % vs. 4,8 %) und Reizbarkeit (10,9 % vs. 8,2 %). Bei den Messungen mit den psychiatrischen Skalen zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Vareniclin- und der Placebogruppe, und es kam während der Studie in keiner der Behandlungsgruppen zu einer Gesamtverschlechterung der Depressionen oder anderer psychiatrischer Symptome.

#### *Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vareniclin wurden in einer doppelblinden, 2:1 randomisierten (Vareniclin [1 mg zweimal täglich] : Placebo) Studie mit 128 Rauchern, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung litten und mit antipsychotischen Medikamenten behandelt wurden, bewertet. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Vareniclin oder Placebo behandelt. Daran schloss sich eine behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase von 12 Wochen an.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Vareniclingruppe waren Übelkeit (23,8 % vs. 14,0 % bei Placebo), Kopfschmerzen (10,7 % vs. 18,6 % bei Placebo) und Erbrechen (10,7 % vs. 9,3 % bei Placebo). Unter den berichteten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen war Schlaflosigkeit die einzige, die in beiden Gruppen mit mehr als 5 % berichtet wurde und mit einem höheren Anteil in der Vareniclingruppe als in der Placebogruppe (9,5 % vs. 4,7 %) auftrat.

Insgesamt zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen anhand Messungen mit psychiatrischen Skalen keine Verschlechterung der Schizophrenie. Insgesamt zeigten sich keine Änderungen in den extrapyramidalen Zeichen.

In der Vareniclingruppe berichteten im Vergleich zur Placebogruppe mehr Probanden über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach Einnahme der letzten Behandlungsdosis). Während der aktiven Behandlungsphase war die Inzidenz von suizidbezogenen Ereignissen bei den Probanden, die Vareniclin einnahmen, ähnlich zu denen, die Placebo bekamen (11 % vs. 9,3 %). Der Anteil an Probanden mit suizidbezogenen Ereignissen blieb in der aktiven Behandlungsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase in der Vareniclingruppe unverändert; in der Placebogruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit



Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung ziehen zu können.

*Studie zur neuropsychiatrischen Sicherheit an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen:*

Vareniclin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv- und placebokontrollierten Studie an Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen untersucht (psychiatrische Kohorte, N = 4.074, nicht-psychiatrische Kohorte, N = 3.984). Die Probanden im Alter von 18 bis 75 Jahren, die mindestens 10 Zigaretten/Tag rauchten, wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Behandlungsgruppen Vareniclin 1 mg (zweimal täglich), Bupropion SR 150 mg (zweimal täglich), Nikotinersatztherapie-Pflaster (NET) 21 mg/Tag mit stufenweiser Dosisanpassung oder Placebo verteilt, über 12 Wochen behandelt und anschließend für weitere 12 Wochen nachuntersucht.

Primärer Sicherheitsendpunkt war eine Kombination folgender neuropsychiatrischer (NPS) unerwünschter Ereignisse (UE): schwere Ausprägung von Angstzuständen, Depression, abnorme Gefühlslage oder Feindseligkeit und/ oder moderate bis schwere Fälle von Agitiertheit, Aggression, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Mordgedanken, Manie, Panikreaktion, Paranoia, Psychose, Suizidgedanken, Suizidverhalten oder vollendeter Suizid.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der kombinierten NPS UE als primären Endpunkt nach Behandlungsgruppen und die Risikodifferenzen (RDs) (95%-KI) im Vergleich zu Placebo in der **nicht-psychiatrischen Kohorte**.

Darüber hinaus zeigt die Tabelle die Untergruppe für den Endpunkt kombinierte NPS UE schwerer Ausprägung:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>			
	<b>N = 3.984</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NET</b>	<b>Placebo</b>
<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	990	989	1.006	999
<b>Primärer Endpunkt komb. NPS UE n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95%-KI) vs. Placebo</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Endpunkt komb. NPS UE schwerer Ausprägung n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

UE = unerwünschtes Ereignis; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

Die Häufigkeit der Ereignisse des kombinierten Endpunkts war gering und für jede der aktiven Behandlungen ähnlich wie oder geringer als bei Placebo. Der Einsatz von Vareniclin, Bupropion und NET in der nicht-psychiatrischen Kohorte war im Vergleich zu Placebo nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko von NPS UE als kombiniertem primären Endpunkt assoziiert (95%-KIs kleiner oder gleich Null).

Die Prozentsätze der Probanden mit Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in der Vareniclin- und der Placebogruppe während der Behandlung und in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase waren ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b> <b>N = 3.984</b>			
	<b>Vareniclin</b> <b>N = 990</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N = 989</b> <b>n (%)</b>	<b>NET</b> <b>N = 1.006</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 999</b> <b>n (%)</b>
<b>Während der Behandlung</b>				
Bewertete Anzahl	988	983	996	995
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suizidales Verhalten	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suizidgedanken	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Während der Nachuntersuchung</b>				
Bewertete Anzahl	807	816	800	805
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suizidales Verhalten	0	1 (0,1)	0	0
Suizidgedanken	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

Bei einem mit Placebo behandelten Probanden der nicht-psychiatrischen Kohorte wurde ein Suizid gemeldet.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der kombinierten NPS UE als primären Endpunkt nach Behandlungsgruppen und die RDs (95%-KI) im Vergleich zu Placebo in der **psychiatrischen Kohorte**. Die einzelnen Komponenten des Endpunkts werden ebenfalls dargestellt.

Darüber hinaus zeigt die Tabelle die Untergruppe für den Endpunkt kombinierte NPS UE schwerer Ausprägung:

	<b>Psychiatrische Kohorte</b> <b>N = 4.074</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NET</b>	<b>Placebo</b>
<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	1.026	1.017	1.016	1.015
<b>Primärer Endpunkt komb. NPS UE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95%-KI) vs. Placebo</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Komponenten des primären Endpunkts NPS UE n (%):</b>				
Angstzustände <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depression <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Abnorme Gefühlslage <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Feindseligkeit <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitiertheit <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Wahnvorstellungen <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halluzinationen <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mordgedanken <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikreaktion <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suizidales Verhalten <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suizidgedanken <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Vollendeter Suizid <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Endpunkt komb. NPS UE schwerer Ausprägung n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

UE = unerwünschtes Ereignis; <sup>a</sup>Schweregrad = UE schwerer Intensität; <sup>b</sup> Schweregrad = UE mäßig schwerer und schwerer Intensität; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden in allen Behandlungsgruppen mehr Ereignisse berichtet als in der nicht-psychiatrischen Kohorte. Die Häufigkeit der Ereignisse des kombinierten Endpunkts war für alle aktiven Behandlungen größer als für Placebo. Der Einsatz von Vareniclin, Bupropion und NET war in der psychiatrischen Kohorte im Vergleich zu Placebo jedoch nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko von NPS UE als kombiniertem primären Endpunkt assoziiert (95%-KI schloss die Null ein).

In der psychiatrischen Kohorte waren die Prozentsätze der Probanden mit Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in der Vareniclin- und der Placebogruppe während der Behandlung und in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt:

	<b>Psychiatrische Kohorte</b> N = 4.074			
	<b>Vareniclin</b> N = 1.026 n (%)	<b>Bupropion</b> N = 1.017 n (%)	<b>NET</b> N = 1.016 n (%)	<b>Placebo</b> N = 1.015 n (%)
<b>Während der Behandlung</b>				
Bewertete Anzahl	1.017	1.012	1.006	1.006
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suizidales Verhalten	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suizidgedanken	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Während der Nachuntersuchung</b>				
Bewertete Anzahl	833	836	824	791
Suizidales Verhalten und/oder Suizidgedanken	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suizidales Verhalten	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suizidgedanken	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden keine vollzogenen Suizide berichtet.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der mit Vareniclin behandelten Probanden in dieser Studie stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der vor Markteinführung durchgeführten Studien überein.

In beiden Kohorten erwies sich Vareniclin in Bezug auf die CO-bestätigte Rauchabstinenz von Woche 9 bis Woche 12 und von Woche 9 bis Woche 24 als statistisch überlegen gegenüber den Probanden, die mit Bupropion, Nikotinpflaster und Placebo behandelt wurden (siehe nachfolgende Tabelle).

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>	<b>Psychiatrische Kohorte</b>
<b>CA 9 bis 12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1.005 (38,0%)	301/1.032 (29,2%)
Bupropion	261/1.001 (26,1%)	199/1.033 (19,3%)
NET	267/1.013 (26,4%)	209/1.025 (20,4%)
Placebo	138/1.009 (13,7%)	117/1.026 (11,4%)
<b>Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert</b>		
Vareniclin vs. Placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NET vs. Placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniclin vs. Bupropion	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniclin vs. NET	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001

	<b>Nicht-psychiatrische Kohorte</b>	<b>Psychiatrische Kohorte</b>
<b>CA 9 bis 24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1.005 (25,5%)	189/1.032 (18,3%)
Bupropion	188/1.001 (18,8%)	142/1.033 (13,7%)
NET	187/1.013 (18,5%)	133/1.025 (13,0%)
Placebo	106/1.009 (10,5%)	85/1.026 (8,3%)
<b>Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert</b>		
Vareniclin vs. Placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NET vs. Placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Vareniclin vs. Bupropion	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniclin vs. NET	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

CA = Rate der kontinuierlichen Abstinenz; KI = Konfidenzintervall; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

#### *Neuropsychiatrische Sicherheit, Metaanalysen und Beobachtungsstudien:*

Analysen von Daten aus klinischen Studien erbrachten keine Hinweise drauf, dass unter Vareniclin ein höheres Risiko für schwere neuropsychiatrische Ereignisse vorliegt als unter Placebo. Zudem haben unabhängige Beobachtungsstudien kein erhöhtes Risiko für schwere neuropsychiatrische Ereignisse bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Nikotinersatztherapie (NET) oder Bupropion erhielten, aufgezeigt.

#### *Therapieabbruch*

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 11,4 % für Vareniclin im Vergleich zu 9,7 % unter Placebo. In dieser Gruppe wurden bei den mit Vareniclin behandelten Patienten für die häufigsten Nebenwirkungen folgende Abbruchraten verzeichnet: Übelkeit (2,7 % vs. 0,6 % unter Placebo), Kopfschmerzen (0,6 % vs. 1,0 % unter Placebo), Schlaflosigkeit (1,3 % vs. 1,2 % unter Placebo) sowie abnorme Träume (0,2 % vs. 0,2 % unter Placebo).

#### *Analysen von klinischen Studien:*

Eine Metanalyse von 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, die 1.907 Patienten umfassten (1.130 Vareniclin, 777 Placebo), wurde durchgeführt, um Suizidgedanken und suizidales Verhalten gemäß der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zu beurteilen. Diese Metanalyse umfasste eine Studie (N = 127) an Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung in der Anamnese sowie eine weitere Studie (N = 525) an Patienten mit Depression in der Anamnese. Die Ergebnisse zeigten keine Erhöhung der Inzidenz von Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, was aus der unten stehenden Tabelle ersichtlich wird. Von den 55 Patienten, die Suizidgedanken oder suizidales Verhalten berichteten, stammten 48 (24 Vareniclin, 24 Placebo) aus den zwei Studien, in die Patienten mit Schizophrenie/ schizoaffektiver Störung oder Depression in der Anamnese eingeschlossen wurden. In den anderen drei Studien berichteten nur wenige Patienten davon (4 Vareniclin, 3 Placebo).

**Anzahl von Patienten und der Risk Ratio für Suizidgedanken und/ oder suizidales Verhalten gemäß C-SSRS aus einer Metanalyse von 5 klinischen Studien, in denen Vareniclin mit Placebo verglichen wurde:**

	<b>Vareniclin</b> (N = 1.130)	<b>Placebo</b> (N = 777)
Patienten mit Suizidgedanken und/ oder suizidalem Verhalten* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patientenjahre der Exposition	325	217
Risk Ratio # (RR; 95%-KI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Davon berichtete jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm von suizidalem Verhalten

\*\* Patienten mit Ereignissen, die bis zu 30 Tage nach der Behandlung auftraten; % sind nicht nach Studie gewichtet

# RR der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre

Eine Metaanalyse von 18 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien wurde durchgeführt, um die neuropsychiatrische Sicherheit von Vareniclin zu beurteilen. Diese Studien umfassen 5 Studien, die oben beschrieben sind und bei denen C-SSRS verwendet wurde, und insgesamt 8.521 Patienten (5.072 Vareniclin, 3.449 Placebo), wobei einige von ihnen an psychiatrischen Erkrankungen litten. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Inzidenz der kombinierten neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen, ausgenommen Schlafstörungen, bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten, wobei der Risk Ratio bei 1,01 (95%-KI: 0,89 bis 1,15) lag. Gepoolte Daten aus diesen 18 Studien zeigten eine ähnliche Inzidenzrate für einzelne Kategorien der psychiatrischen Ereignisse bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die unten stehende Tabelle beschreibt die am häufigsten ( $\geq 1\%$ ) berichteten Kategorien unerwünschter Ereignisse, die mit der psychiatrischen Sicherheit im Zusammenhang stehen, ausgenommen Schlafstörungen.

**Psychiatrische unerwünschte Wirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten basierend auf gepoolten Daten aus 18 klinischen Studien auftraten:**

	<b>Vareniclin</b> (N = 5.072)	<b>Placebo</b> (N = 3.449)
Angststörungen und -symptome	253 (5,0)	206 (6,0)
Depressive Gemütsstörungen und -erkrankungen	179 (3,5)	108 (3,1)
NEC* Gemütsstörungen und -erkrankungen	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = Nicht anderweitig klassifizierte

Zählungen (prozentuale Anteile) entsprachen der Anzahl der Patienten, die das Ereignis berichtet haben

**Beobachtungsstudien**

Vier Beobachtungsstudien mit jeweils 10.000 bis 30.000 Anwendern von Vareniclin in den angepassten Analysen verglichen das Risiko schwerer neuropsychiatrischer Ereignisse, einschließlich neuropsychiatrischer Hospitalisierungen und fataler sowie nicht-fataler Selbstverletzungen, bei Patienten, die mit Vareniclin behandelt wurden, gegenüber Patienten, denen NET oder Bupropion verschrieben worden waren. Alle Studien waren retrospektive Kohortenstudien und schlossen sowohl Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese sowie solche ohne ein. Alle Studien verwendeten statistische Methoden, um Störfaktoren, einschließlich der Verschreibung von Vareniclin an gesündere Patienten, zu kontrollieren, wobei die Möglichkeit der residualen Konfundierung besteht.

Zwei dieser Studien fanden keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos neuropsychiatrischer Hospitalisierungen zwischen den Anwendern von Vareniclin und den Anwendern der Nikotinpflaster (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,56 bis 2,34 in der ersten Studie und 0,76; KI: 0,40 bis 1,46 in der zweiten Studie). Die Power, die Unterschiede in diesen zwei Studien zu entdecken, war beschränkt. Die dritte Studie zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos von psychiatrischen unerwünschten Wirkungen, die bei einem Aufsuchen einer Notfallstation oder bei stationärer Aufnahme festgestellt wurden, zwischen den Anwendern von Vareniclin und Bupropion

(HR 0,85; 95%-KI: 0,55 bis 1,30). Nach der Markteinführung wurde berichtet, dass Bupropion mit neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen assoziiert sein kann.

Die vierte Studie zeigte keine Hinweise auf ein höheres Risiko für fatale und nicht-fatale Selbstverletzungen (HR 0,88; 95%-KI: 0,52 bis 1,49) bei Patienten, denen Vareniclin verschrieben wurde, im Vergleich zu Patienten, denen NET verschrieben wurde. Entdeckte Suizide waren in den 3 Monaten nach der Aufnahme einer medikamentösen Behandlung selten (2 Fälle bei 31.260 Anwendern von Vareniclin und 6 Fälle bei 81.545 Anwendern von NET).

#### Kohortenstudie in der Schwangerschaft

In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurden Säuglinge nach Exposition mit CHAMPIX *in utero* (N = 335) mit Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten (N = 78.412), sowie Säuglingen von während der Schwangerschaft nicht rauchenden Müttern verglichen (N = 806.438). Bei Säuglingen mit CHAMPIX-Exposition *in utero* wurden im Vergleich zu Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, niedrigere Raten in Bezug auf die folgenden Faktoren festgestellt: angeborene Missbildungen (3,6 % gegenüber 4,3 %), Totgeburt (0,3 % gegenüber 0,5 %), Frühgeburt (7,5 % gegenüber 7,9 %), Kleinwuchs in Bezug auf das Gestationsalter (12,5 % gegenüber 17,1 %) sowie vorzeitiger Blasensprung (3,6 % gegenüber 5,4 %).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen von Vareniclin werden typischerweise innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach Einnahme mehrerer Dosen durch gesunde Probanden wurde innerhalb von 4 Tagen ein Steady State erreicht. Die Resorption nach Einnahme erfolgt praktisch vollständig, und die systemische Verfügbarkeit ist hoch. Die orale Bioverfügbarkeit von Vareniclin wird durch Nahrungsaufnahme oder Tageszeit der Einnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Vareniclin penetriert in die Gewebe einschließlich dem Gehirn. Das offensichtliche Verteilungsvolumen betrug im Durchschnitt 415 l (% CV = 50) im Steady State. Die Plasmaproteinbindung von Vareniclin ist gering ( $\leq 20$  %) und von Alter und Nierenfunktion unabhängig. Bei Nagern überwindet Vareniclin die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

### Biotransformation

Vareniclin wird nur in geringem Maße metabolisiert und zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Nebenmetaboliten im Urin sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und Hydroxyvareniclin. Im Kreislauf liegt die Substanz zu 91 % als Vareniclin vor. Zirkulierende Nebenmetaboliten sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und N-Glukosylvareniclin.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin Cytochrom-P450-Enzyme ( $IC_{50} > 6\ 400$  ng/ml) nicht hemmt. Die untersuchten P-450-Enzyme waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5. Auch bei humanen Hepatozyten hat Vareniclin *in vitro* die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme 1A2 und 3A4 nicht induziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

## Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vareniclin beträgt ca. 24 Stunden. Die renale Elimination von Vareniclin erfolgt hauptsächlich über glomeruläre Filtration gemeinsam mit aktiver tubulärer Sekretion über den organischen Kationentransporter OCT2 (siehe Abschnitt 4.5).

## Linearität/ Nicht-Linearität

Vareniclin zeigt bei Gabe als Einzeldosis (0,1 bis 3 mg) oder bei wiederholter Anwendung von 1 bis 3 mg/Tag eine lineare Kinetik.

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

In spezifischen pharmakokinetischen Studien und pharmakokinetischen Analysen der Studienpopulation wurde gezeigt, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Vareniclin in Bezug auf Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Raucherstatus oder gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln gibt.

### *Leberinsuffizienz*

Aufgrund des Fehlens eines signifikanten hepatischen Metabolismus dürfte die Pharmakokinetik von Vareniclin bei Patienten mit Leberinsuffizienz unverändert sein (siehe Abschnitt 4.2).

### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Vareniclin war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance  $> 50$  ml/min und  $\leq 80$  ml/min) unverändert. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min und  $\leq 50$  ml/min) erhöhte sich die Exposition mit Vareniclin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance  $> 80$  ml/min) um das 1,5-Fache. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance  $< 30$  ml/min) war die Exposition mit Vareniclin um das 2,1-Fache erhöht. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde Vareniclin wirksam mittels Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Vareniclin bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion (Alter: 65 bis 75 Jahre) war ähnlich wie bei jüngeren erwachsenen Probanden (siehe Abschnitt 4.2). Hinsichtlich älterer Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachdosierung von Vareniclin wurde an Jugendlichen im Alter von 12 bis (einschließlich) 17 Jahren untersucht. Sie war annähernd dosisproportional im untersuchten Dosisbereich von 0,5 bis 2 mg täglich. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht  $> 55$  kg war die systemische Exposition im Steady State, bestimmt durch die  $AUC_{(0-24)}$ , bei gleicher Dosis vergleichbar mit den Werten bei Erwachsenen. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 55$  kg war die systemische Exposition im Steady State nach Gabe von zweimal täglich 0,5 mg Vareniclin durchschnittlich höher (um ca. 40 %) im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit und die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Daher können keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Dosierung, Genotoxizität, Fertilität und der embryofetalen Entwicklung zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Bei männlichen Ratten, die über 2 Jahre Vareniclin erhielten, erhöhte sich die Inzidenz von Hibernomen (braunes Lipom) dosisabhängig. Die Nachkommen von trächtigen Ratten, die mit Vareniclin behandelt wurden, zeigten eine Abnahme der Fertilität sowie



eine Erhöhung der durch Geräusche verursachten Aufschreckreflexe (siehe Abschnitt 4.6). Diese Wirkungen wurden nur bei einer Exposition beobachtet, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lag, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Vareniclin anregende Eigenschaften besitzt, wenn auch in geringerem Maß als Nikotin. In klinischen Studien am Menschen zeigte Vareniclin ein geringes Missbrauchspotenzial.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern

#### 0,5-mg- und 1-mg-Tabletten

mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Croscarmellose-Natrium  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

#### 0,5-mg-Tablette

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Triacetin

#### 1-mg-Tablette

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Blisterpackungen: 3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Starterpackungen

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg-Filtabletten und eine zweite durchsichtige Blisterpackung mit 14 x 1-mg-Filtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und eine zweite durchsichtige Blisterpackung mit 14 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg- und 14 x 1-mg-Filmtabletten und eine zweite durchsichtige Blisterpackung mit 28 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und eine zweite durchsichtige Blisterpackung mit 14 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und eine zweite durchsichtige Blisterpackung mit 14 x 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg- und 14 x 1-mg-Filmtabletten und eine zweite durchsichtige Blisterpackung mit 28 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

Ein Umkarton mit:

PCTFE/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und 14 x 1-mg-Filmtabletten sowie eine zweite durchsichtige Blisterpackung hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte mit 28 x 1-mg-Filmtabletten sowie PCTFE/PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie in zwei zusätzlichen hitzeversiegelten Blisterkarten mit jeweils 56 x 1-mg-Filmtabletten.

Ein Umkarton mit:

PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine durchsichtige Blisterpackung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und 14 x 1-mg-Filmtabletten sowie eine zweite durchsichtige Blisterpackung hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte mit 28 x 1-mg-Filmtabletten sowie PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie in zwei zusätzlichen hitzeversiegelten Blisterkarten mit jeweils 56 x 1-mg-Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Starterpackungen:

EU/1/06/360/003  
EU/1/06/360/008  
EU/1/06/360/012  
EU/1/06/360/014  
EU/1/06/360/019  
EU/1/06/360/023  
EU/1/06/360/025  
EU/1/06/360/026

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung: 29. Juni 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Deutschland

Pfizer Italia S.r.l.  
Località Marino del Tronto, 63100  
Ascoli Piceno (AP)  
Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschluss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Folgepackung

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit entweder 2 Blisterpackungen zu 14 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten oder 2 Blisterpackungen zu 28 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 0,5 mg Vareniclin (als Tartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Folgepackung mit  
28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.  
*Zahlen 1 bis 14*  
*Zahlen 1 bis 28*  
*Sonne als Symbol*  
*Mond als Symbol*

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/006  
EU/1/06/360/007  
EU/1/06/360/017  
EU/1/06/360/018

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 14 x 0,5 mg und 28 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Folgepackung

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit entweder 2 Blisterpackungen zu 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten oder 2 Blisterpackungen zu 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Folgepackung mit  
28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.  
*Zahlen 1 bis 14*  
*Zahlen 1 bis 28*  
*Sonne als Symbol*  
*Mond als Symbol*

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/004  
EU/1/06/360/005  
EU/1/06/360/015  
EU/1/06/360/016

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 14 x 1 mg und 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Folgepackung

Faltschachtel mit entweder 2 Blisterpackungen zu 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten oder 4 Blisterpackungen mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten oder 8 Blisterpackungen mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten oder 10 Blisterpackungen mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
112 Filmtabletten  
140 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/009  
EU/1/06/360/010  
EU/1/06/360/011  
EU/1/06/360/013  
EU/1/06/360/020  
EU/1/06/360/021  
EU/1/06/360/022  
EU/1/06/360/024

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

*Sonne als Symbol*  
*Mond als Symbol*

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

2-Wochen-Starterpackung

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit 1 Blisterpackung zu 11 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten und 1 Blisterpackung zu 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 0,5 mg oder 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Starterpackung mit  
Filmtabletten  
11 x 0,5 mg und 14 x 1 mg

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

Beginnen Sie am Tag 1

Der Tag, an dem Sie mit dem Rauchen aufhören, sollte normalerweise zwischen Tag 8 und Tag 14 liegen.

Falls Sie das Rauchen schrittweise aufgeben wollen, beachten Sie bitte die Dosierungsanleitung in der Packungsbeilage.

Woche 1

Woche 2

*Zahlen 1 bis 14*

*Sonne als Symbol*

*Mond als Symbol*

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

*Enthält keine Tablette*

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/003  
EU/1/06/360/014

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 11 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Starterpackung

Faltschachtel mit 1 Blisterpackung zu 11 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten und 1 Blisterpackung zu 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletten

Vareniclin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 0,5 mg oder 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten

11 x 0,5 mg und 14 x 1 mg

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/008  
EU/1/06/360/019

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 11 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

*Sonne als Symbol*  
*Mond als Symbol*

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

*Sonne als Symbol*  
*Mond als Symbol*

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

4-Wochen-Starterpackung

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit 1 Blisterpackung zu 11 x 0,5 mg und 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten und 1 Blisterpackung zu 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletten

Vareniclin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 0,5 mg oder 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

4-Wochen-Starterpackung mit

11 x 0,5 mg Filmtabletten

und

42 x 1 mg Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

Beginnen Sie am Tag 1

Der Tag, an dem Sie mit dem Rauchen aufhören, sollte normalerweise zwischen Tag 8 und Tag 14 liegen.

Falls Sie das Rauchen schrittweise aufgeben wollen, beachten Sie bitte die Dosierungsanleitung in der Packungsbeilage.

Woche 1

Woche 2-4

*Zahlen 1 bis 28*

*Sonne als Symbol*

*Mond als Symbol*

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

*Enthält keine Tabletten*

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/012  
EU/1/06/360/023

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 11 x 0,5 mg und 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

12-Wochen-Starterpackung

Ein Umkarton mit:

1 x hitzeversiegelter Blisterkarte zu 11 x 0,5 mg and 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten und  
1 Blisterpackung zu 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten und 2 x hitzeversiegelte Blisterkarten mit  
jeweils 2 Blisterpackungen zu 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung.

Enthält „Blue Box“.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletten

Vareniclin

## **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 0,5 mg oder 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

## **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

## **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

12-Wochen-Starterpackung mit

11 x 0,5 mg Filmtabletten

und

154 x 1 mg Filmtabletten

## **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

Beginnen Sie am Tag 1

Der Tag, an dem Sie mit dem Rauchen aufhören, sollte normalerweise zwischen Tag 8 und Tag 14 liegen.

Falls Sie das Rauchen schrittweise aufgeben wollen, beachten Sie bitte die Dosierungsanleitung in der Packungsbeilage.

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/025  
EU/1/06/360/026

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENKARTON

4-Wochen-Starterpackung

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit 1 Blisterpackung zu 11 x 0,5 mg and 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten und 1 Blisterpackung zu 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung.

Ohne „Blue Box“

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletten

Vareniclin

## 2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 0,5 mg oder 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4-Wochen-Starterpackung mit

11 x 0,5 mg Filmtabletten

und

42 x 1 mg Filmtabletten

Einzelverkauf nicht möglich.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

Beginnen Sie am Tag 1

Der Tag, an dem Sie mit dem Rauchen aufhören, sollte normalerweise zwischen Tag 8 und Tag 14 liegen.

Falls Sie das Rauchen schrittweise aufgeben wollen, beachten Sie bitte die Dosierungsanleitung in der Packungsbeilage.

Woche 1

Woche 2-4

*Zahlen 1 bis 28*

*Sonne als Symbol*

*Mond als Symbol*

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

*Enthält keine Tabletten*

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 11 x 0,5 mg und 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ZWISCHENKARTON**

Folgepackung

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit 2 Blisterpackungen zu 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten – innere und äußere Beschriftung

Ohne „Blue Box“

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg

Filmtabletten

Vareniclin

## **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

## **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

## **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Folgepackung mit

56 Filmtabletten

Einzelverkauf nicht möglich.

## **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

*Zahlen 1 bis 14*

*Zahlen 1 bis 28*

*Sonne als Symbol*

*Mond als Symbol*

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

Bitte Verpackung unversehrt lassen.

## **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/025  
EU/1/06/360/026

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 28 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten, hitzeversiegelte Blisterkarte

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis MM/JJJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 56 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 0,5 mg Vareniclin (als Tartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 56 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 0,5 mg Vareniclin (als Tartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 56 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 56 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmtabletten  
Vareniclin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Zulassungsinhabers)

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/360/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten CHAMPIX 1 mg Filmtabletten Vareniclin**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist CHAMPIX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CHAMPIX beachten?
3. Wie ist CHAMPIX einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CHAMPIX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist CHAMPIX und wofür wird es angewendet?**

CHAMPIX enthält den Wirkstoff Vareniclin. CHAMPIX ist ein Arzneimittel, das erwachsenen Personen helfen soll, mit dem Rauchen aufzuhören.

CHAMPIX kann das Verlangen zu rauchen und die Entzugserscheinungen, die bei der Raucherentwöhnung auftreten, vermindern.

CHAMPIX kann auch den Genuss vermindern, den Sie beim Rauchen von Zigaretten verspüren.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CHAMPIX beachten?**

**CHAMPIX darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Vareniclin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie CHAMPIX einnehmen.

Bei Patienten, die CHAMPIX einnahmen, wurde von Depressionen, Selbstmordgedanken, selbstgefährdendem Verhalten sowie von Selbstmordversuchen berichtet. Wenn Sie unter der Einnahme von CHAMPIX eine innere Unruhe verspüren, depressiv werden oder Verhaltensänderungen bemerken, die Sie oder Ihre Familie beunruhigen, oder wenn sich bei Ihnen Selbstmordgedanken oder ein selbstgefährdendes Verhalten entwickelt, sollten Sie die Einnahme von CHAMPIX beenden und umgehend Ihren Arzt aufsuchen, der die Behandlungsmöglichkeiten überprüfen wird.

### *Auswirkungen der Raucherentwöhnung*

Die Veränderungen in Ihrem Körper aufgrund der Raucherentwöhnung mit und ohne Behandlung mit CHAMPIX können die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Deshalb kann in einigen Fällen eine Dosisanpassung notwendig sein. Siehe hierzu „Einnahme von CHAMPIX zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten.

Bei einigen Personen war die Raucherentwöhnung – mit oder ohne Behandlung – mit einem erhöhten Risiko für Veränderungen im Denken oder Verhalten, Depression und Angstzuständen verbunden, und sie kann mit einer Verschlechterung von psychischen Erkrankungen verbunden sein. Wenn Sie psychische Erkrankungen in der Vorgeschichte haben, sprechen Sie darüber mit Ihrem Arzt.

### *Herzbeschwerden*

Bei Personen, die bereits Herz- oder Gefäß- (kardiovaskuläre) Probleme haben, wurde anfänglich über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Probleme berichtet. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich während der Behandlung mit CHAMPIX Änderungen in Ihren Symptomen ergeben. Suchen Sie sofortige medizinische Hilfe, wenn Sie Anzeichen eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls verspüren.

### *Krampfanfälle*

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung mit CHAMPIX, wenn Sie schon einmal Krampfanfälle erlitten haben oder wenn Sie an Epilepsie leiden. Einige Personen haben während der Behandlung mit CHAMPIX über das Auftreten von Krampfanfällen berichtet.

### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Beenden Sie die Einnahme von CHAMPIX und verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen folgende Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine schwere allergische Reaktion hindeuten können: Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge, Gaumen, Hals oder Körper und/ oder Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung.

### *Hautreaktionen*

Es liegen Berichte über möglicherweise lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme) im Zusammenhang mit der Anwendung von CHAMPIX vor. Wenn Sie einen Hautausschlag bekommen oder Ihre Haut sich abschält oder es zu einer Bläschenbildung kommt, beenden Sie die Einnahme von CHAMPIX und suchen unverzüglich Ihren Arzt auf.

## **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von CHAMPIX bei Kindern oder Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht untersucht wurde.

## **Einnahme von CHAMPIX zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In einigen Fällen kann aufgrund der Raucherentwöhnung mit und ohne Behandlung mit CHAMPIX eine Dosisanpassung anderer Arzneimittel notwendig sein. Beispiele hierfür sind u. a. Theophyllin (Arzneimittel zur Behandlung von Atemproblemen), Warfarin (Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung) und Insulin (Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes). Wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben, sollten Sie Cimetidin (Arzneimittel gegen Magenprobleme) nicht zusammen mit CHAMPIX einnehmen, da dies zu erhöhten Blutspiegeln von CHAMPIX führen kann.

### *Anwendung von CHAMPIX mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung*

Fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie CHAMPIX in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Raucherentwöhnung anwenden.

### **Einnahme von CHAMPIX zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Es liegen einige Berichte über eine Verstärkung der berauschenden Wirkung von Alkohol bei Patienten vor, die mit CHAMPIX behandelt wurden. Es ist jedoch nicht bekannt, ob CHAMPIX die Wirkung von Alkohol tatsächlich verstärkt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es empfiehlt sich die Anwendung von CHAMPIX während der Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenngleich dies nicht untersucht wurde, kann CHAMPIX möglicherweise in die Muttermilch übergehen. Sie sollten vor der Einnahme von CHAMPIX Ihren Arzt oder Apotheker um Rat fragen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CHAMPIX kann Schwindelgefühle und Schläfrigkeit verursachen. Daher dürfen Sie kein Fahrzeug führen, komplexe Maschinen bedienen oder andere möglicherweise gefährliche Aktivitäten ausüben, solange Sie nicht wissen, ob dieses Arzneimittel Ihre Fähigkeit beeinträchtigt, solche Aktivitäten auszuüben.

## **3. Wie ist CHAMPIX einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Grundsätzlich erhöhen Sie Ihre Erfolgsaussichten, mit dem Rauchen aufzuhören, wenn Sie entsprechend motiviert sind. Ihr Arzt oder Apotheker kann Sie beraten und unterstützen sowie Ihnen weitere Informationsquellen nennen, die Ihnen bei Ihrem Versuch, mit dem Rauchen aufzuhören, helfen können.

Bevor Sie mit der Einnahme von CHAMPIX beginnen, sollten Sie üblicherweise ein Datum in der 2. Woche der Behandlung (zwischen Tag 8 und Tag 14) festlegen, an dem Sie mit dem Rauchen aufhören. Wenn Sie innerhalb von 2 Wochen keinen Termin für den Rauchstopp festlegen wollen oder können, haben Sie die Möglichkeit, sich einen eigenen Termin für den Rauchstopp innerhalb von 5 Wochen nach Beginn der Behandlung festzulegen. Notieren Sie sich dieses Datum zur Erinnerung auf der Packung.

CHAMPIX gibt es als weiße (0,5 mg) und hellblaue (1 mg) Tablette. Sie beginnen mit der weißen Tablette und wechseln dann üblicherweise zu der hellblauen Tablette. Beachten Sie hierzu die nachfolgende Tabelle mit den üblichen Dosierungsangaben ab dem 1. Tag der Behandlung.



<b>Woche 1</b>	<b>Dosis</b>
Tag 1 bis 3	Von Tag 1 bis Tag 3 sollten Sie einmal täglich 1 weiße CHAMPIX 0,5 mg Filmtablette einnehmen.
Tag 4 bis 7	Von Tag 4 bis Tag 7 sollten Sie zweimal täglich 1 weiße CHAMPIX 0,5 mg Filmtablette einnehmen, einmal morgens und einmal abends, immer etwa zur gleichen Tageszeit.

<b>Woche 2</b>	
Tag 8 bis 14	Von Tag 8 bis Tag 14 sollten Sie zweimal täglich 1 hellblaue CHAMPIX 1 mg Filmtablette einnehmen, einmal morgens und einmal abends, immer etwa zur gleichen Tageszeit.

<b>Woche 3 bis 12</b>	
Tag 15 bis zum Ende der Behandlung	Ab Tag 15 bis zum Ende der Behandlung sollten Sie weiterhin zweimal täglich 1 hellblaue CHAMPIX 1 mg Filmtablette einnehmen, einmal morgens und einmal abends, immer etwa zur gleichen Tageszeit.

Wenn Sie nach 12 Wochen Behandlung mit dem Rauchen aufgehört haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine weitere Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg Filmtabletten über 12 Wochen empfehlen, um zu verhindern, dass Sie wieder anfangen.

Wenn Sie nicht sofort ganz mit dem Rauchen aufhören können oder wollen, sollten Sie Ihren Rauchkonsum während der ersten 12 Behandlungswochen verringern und am Ende dieses Zeitraums ganz aufhören. Danach sollten Sie noch weitere 12 Wochen lang zweimal täglich CHAMPIX 1 mg Filmtabletten einnehmen, sodass insgesamt 24 Behandlungswochen erreicht werden.

Sollten bei Ihnen unerträgliche Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt die Dosis vorübergehend oder dauerhaft auf zweimal täglich 0,5 mg verringern.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, sollten Sie vor der Einnahme von CHAMPIX mit Ihrem Arzt sprechen. Sie benötigen möglicherweise eine geringere Dosis.

CHAMPIX ist zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit Wasser geschluckt und können mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von CHAMPIX eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich mehr CHAMPIX eingenommen haben, als Ihr Arzt verschrieben hat, müssen Sie sofort ärztlichen Rat einholen oder die Notfallambulanz des nächsten Krankenhauses aufsuchen. Nehmen Sie bitte die Packung mit Ihren Tabletten mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von CHAMPIX vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Es ist wichtig, dass Sie CHAMPIX regelmäßig immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Ihnen dies auffällt. Wenn nur noch 3–4 Stunden bis zum Zeitpunkt der Einnahme der nächsten Dosis bleiben, nehmen Sie die Tablette, die Sie vergessen haben, nicht mehr ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von CHAMPIX abbrechen**

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich Ihre Chancen, mit dem Rauchen aufzuhören, erhöhen, wenn Sie wie oben beschrieben alle Dosen Ihres Arzneimittels zur richtigen Zeit einnehmen und die empfohlene Behandlungsdauer einhalten. Deshalb ist es wichtig, dass Sie CHAMPIX nach

den Anweisungen in der oben stehenden Tabelle einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung zu beenden.

Bei Therapien zur Raucherentwöhnung kann das Risiko, mit dem Rauchen wieder anzufangen, unmittelbar nach Therapieende erhöht sein. Möglicherweise treten bei Ihnen vorübergehend eine Zunahme von Reizbarkeit, Verlangen zu rauchen, Depression und/ oder Schlafstörungen auf, wenn Sie die Einnahme von CHAMPIX beenden. Möglicherweise wird Ihr Arzt entscheiden, die CHAMPIX-Dosis am Ende der Behandlung schrittweise zu verringern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Aufgabe des Rauchens können verschiedene Symptome auftreten, unabhängig ob dies mit oder ohne Behandlung erfolgt. Diese können Stimmungsschwankungen (wie Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Frustration oder Ängstlichkeit), Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, verlangsamte Herzfrequenz und verstärkten Appetit oder Gewichtszunahme einschließen.

Sie sollten wissen, dass bei dem Versuch, das Rauchen aufzugeben – mit oder ohne CHAMPIX – schwerwiegende neuropsychiatrische Symptome, wie z. B. Unruhe, depressive Stimmungslage oder Veränderungen im Verhalten, auftreten können. Setzen Sie sich in solchen Fällen mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

Bei Personen, die versuchten, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben, traten gelegentlich oder selten schwerwiegende Nebenwirkungen auf: Krampfanfall, Schlaganfall, Herzinfarkt, Suizidgedanken, Realitätsverlust und Unfähigkeit, klar zu denken oder zu urteilen (Psychose), Änderung des Denkens oder Verhaltens (z. B. Aggressivität und Verhaltensstörung). Darüber hinaus wurde auch über schwere Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme (eine Art Hautausschlag) und Stevens-Johnson-Syndrom (eine schwere Erkrankung mit Bläschenbildung der Haut, im Mund, im Augenbereich oder an den Genitalien) sowie über schwerwiegende allergische Reaktionen, wie etwa Angioödeme (Schwellung von Gesicht, Mund oder Hals), berichtet.

- Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
  - Entzündung von Nase und Rachen, abnorme Träume, Schlafstörungen, Kopfschmerzen
  - Übelkeit
  
- Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
  - Bronchienentzündung, Entzündung der Nebenhöhlen
  - Gewichtszunahme, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit
  - Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Geschmacksveränderungen
  - Kurzatmigkeit, Husten
  - Sodbrennen, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Zahnschmerzen, Verdauungsstörungen, Blähungen, Mundtrockenheit
  - Hautausschlag, Jucken
  - Gelenkschmerz, Muskelschmerz, Rückenschmerzen
  - Brustkorbschmerz, Müdigkeit

- Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
  - Pilzinfektion, Virusinfektion
  - Panikgefühl, Denkschwierigkeiten, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depression, Angst, Halluzinationen, Veränderung des sexuellen Verlangens
  - Krampfanfälle, Zittern, Trägheitsgefühl, verringerte Berührungsempfindlichkeit
  - Bindehautentzündung, Augenschmerzen
  - Klingeln im Ohr
  - Herzenge (Angina), schneller Herzschlag, Herzklopfen, erhöhte Herzfrequenz
  - erhöhter Blutdruck, Hitzewallung
  - Entzündung von Nase, Nebenhöhlen und Rachen, Verstopfung von Nase, Rachen und Brustkorb, Heiserkeit, jahreszeitbedingte Allergie, Rachenreizung, verstopfte Nebenhöhlen, vermehrte Schleimbildung in der Nase, die zu Husten führt, laufende Nase
  - rotes Blut im Stuhl, gereizter Magen, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Aufstoßen, Mundgeschwüre, Zahnfleischschmerzen
  - Hautrötungen, Akne, vermehrtes Schwitzen, nächtliche Schweißausbrüche
  - Muskelkrämpfe, Schmerzen in der Brustwand
  - abnorm häufiges Wasserlassen, nächtliches Wasserlassen
  - stärkere Regelblutung
  - Brustkorbbeschwerden, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Schwächegefühl oder Unwohlsein
  - hoher Blutzuckerspiegel
  - Herzinfarkt
  - Suizidgedanken
  - Änderung des Denkens oder Verhaltens (z. B. Aggressivität)
  
- Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
  - übermäßiger Durst
  - Gefühl des Unwohlseins oder Unglücklichseins, langsames Denken
  - Schlaganfall
  - erhöhte Muskelspannung, Sprachschwierigkeiten, Koordinationsschwierigkeiten, verminderter Geschmackssinn, veränderte Schlafgewohnheiten
  - Sehstörungen, Verfärbung der Augäpfel, erweiterte Pupillen, Lichtempfindlichkeit, Kurzsichtigkeit, tränende Augen
  - unregelmäßiger Herzschlag oder Herzrhythmusstörungen
  - Rachenschmerzen, Schnarchen
  - Bluterbrechen, abnormer Stuhl, belegte Zunge
  - steife Gelenke, Rippenschmerzen
  - Glucose im Urin, erhöhtes Urinvolumen und häufigeres Wasserlassen
  - vaginaler Ausfluss, Veränderung der Sexualfunktion
  - Kältegefühl, Zyste
  - Diabetes mellitus
  - Schlafwandeln
  - Realitätsverlust und Unfähigkeit, klar zu denken oder zu urteilen (Psychose)
  - Verhaltensstörung
  - schwere Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme (eine Art Hautausschlag) und Stevens-Johnson-Syndrom (eine schwere Erkrankung mit Bläschenbildung der Haut, im Mund, im Augenbereich oder an den Genitalien)
  - schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem (Schwellung von Gesicht, Mund oder Hals)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist CHAMPIX aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. dem Behältnis nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.

HDPE-Flasche: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was CHAMPIX enthält

- Der Wirkstoff ist: Vareniclin.
- Eine 0,5 mg Filmtablette enthält 0,5 mg Vareniclin (als Tartrat).
- Eine 1 mg Filmtablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern - CHAMPIX 0,5 mg und 1 mg Filmtabletten:
mikrokristalline Cellulose Calciumhydrogenphosphat Croscarmellose-Natrium hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug - CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten:
Hypromellose Titandioxid (E171) Macrogol 400 Triacetin

Filmüberzug - CHAMPIX 1 mg Filmtabletten:
Hypromellose Titandioxid (E171) Macrogol 400 Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132) Triacetin

### Wie CHAMPIX aussieht und Inhalt der Packung

- CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten sind weiße, kapselförmige Filmtabletten mit „Pfizer“ und „CHX 0.5“ beschriftet.

- CHAMPIX 1 mg Filmtabletten sind hellblaue, kapselförmige Filmtabletten mit „Pfizer“ und „CHX 1.0“ beschriftet.

Folgende Packungsgrößen von CHAMPIX sind erhältlich:

- Eine Starterpackung mit 2 Blisterpackungen: 1 durchsichtige Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten und 1 durchsichtige Blisterpackung mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Starterpackung mit 2 Blisterpackungen: 1 durchsichtige Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten und 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten und 1 durchsichtige Blisterpackung mit 28 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Starterpackung in einem Umkarton mit einer Packung mit 1 durchsichtigen Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten und 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten und 1 durchsichtigen Blisterpackung mit 28 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte sowie zwei Packungen mit jeweils 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 28 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte.
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 28 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 28 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Starterpackung mit 2 Blisterpackungen: 1 durchsichtige Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten und 1 durchsichtige Blisterpackung mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 4 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 8 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 10 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine versiegelte, weiße HDPE-Flasche mit kindersicherem Schraubverschluss mit 56 CHAMPIX 1-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine versiegelte, weiße HDPE-Flasche mit kindersicherem Schraubverschluss mit 56 CHAMPIX 0,5-mg-Filmtabletten in einer Faltschachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Pfizer Europe MA EEIG  
 Boulevard de la Plaine 17  
 1050 Brüssel  
 Belgien

**Hersteller**

R-Pharm Germany GmbH  
 Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
 Deutschland

oder

Pfizer Italia S.r.l.  
Località Marino del Tronto, 63100  
Ascoli Piceno (AP)  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: + 420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel : +356 21220174

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/ Finland**

Pfizer Oy  
Puh/ Tel: + 358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.