

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg varenicline (als tartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet van 4 mm x 8 mm

Witte, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene kant de opdruk “Pfizer” en aan de andere kant “CHX 0.5”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

CHAMPIX is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

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

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Effect van stoppen met roken

Fysiologische veranderingen door het stoppen met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kunnen de farmacokinetische of de farmacodynamische eigenschappen van een aantal geneesmiddelen veranderen. Hiervoor kan een aanpassing van de dosering nodig zijn (voorbeelden zijn theofylline, warfarine en insuline). Aangezien roken CYP1A2 induceert, kan stoppen met roken leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten.

#### Neuropsychiatrische symptomen

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

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

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

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

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

#### Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

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

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

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

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

#### Insulten

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

#### Staken van de behandeling

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

#### Cardiovasculaire voorvallen

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

## Overgevoelighedsreacties

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

## Huidreacties

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

## Informatie hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

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

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

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

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

## Metformine

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

## Cimetidine

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

### Digoxine

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

### Warfarine

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

### Alcohol

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

### Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken

#### *Bupropion*

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

#### *Nicotinevervangers (NRT)*

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

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

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

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

CHAMPIX kan een lichte tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

##### Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

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

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

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



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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Varenicline bindt zich met een grote affiniteit en selectiviteit aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren, waar het werkt als een partiële agonist, een stof die zowel een agonistische werking heeft met minder intrinsieke werkzaamheid dan nicotine, als een antagonistische werking in aanwezigheid van nicotine.

*In vitro* elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de  $\alpha 4\beta 2$  receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het  $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ( $K_i = 0,15$  nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i = 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3400$  nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , behalve aan 5-HT<sub>3</sub> receptoren:  $K_i = 350$  nM).

#### Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is het resultaat van de partiële agonistische werking van varenicline bij de  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinereceptor waar de binding een effect produceert dat voldoende is om de symptomen van verlangen en ontwenning (agonistische werking) te

verlichten. Gelijktijdig resulteert dit in een vermindering van de belonende en versterkende effecten van roken doordat verhinderd wordt dat nicotine zich bindt aan  $\alpha 4\beta 2$ -receptoren (antagonistische werking).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is aangetoond in 3 klinische onderzoeken waarbij chronische rokers ( $\geq 10$  sigaretten per dag) waren betrokken.

Tweeduizendzeshonderdnegentien (2619) patiënten kregen CHAMPIX 1 mg tweemaal daags toegediend (getitreerd gedurende de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg tweemaal daags toegediend (eveneens getitreerd) en 684 patiënten kregen een placebo toegediend.

#### *Vergelijkende klinische onderzoeken*

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

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

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

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

	Onderzoek 1 (n = 1022)		Onderzoek 2 (n = 1023)	
	4W CQR	CA wk 9-52	4W CQR	CA wk 9-52
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

#### *Door patiënt gemeld verlangen, ontwenningverschijnselen en versterkingseffecten van roken*

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

#### *Onderzoek naar het volhouden van onthouding*

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

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

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

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

#### **Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

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

#### *Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5*

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

#### *Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met CHAMPIX*

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

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

#### **Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

#### *Geleidelijke benadering van stoppen met roken*

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

#### **Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

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

#### *Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen*

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

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

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

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

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

*Onderzoek ter beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening*

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

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

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

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

<i>placebo</i>				
----------------	--	--	--	--

Het gebruik van CHAMPIX, bupropion en NRT is niet in verband gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen in vergelijking met placebo bij rokers die gedurende maximaal 12 weken werden behandeld en tot 1 jaar na de behandeling werden gevolgd, hoewel vanwege het relatief lage aantal voorvallen in het algemeen, een verband niet helemaal kan worden uitgesloten.

*Patiënten met milde tot matige chronisch obstructieve longziekte (COPD)*

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

	<b>4W CQR</b>	<b>CA Wk 9-52</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

*Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis*

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

*Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis*

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

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

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapyramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve

behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis van de behandeling). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandelphase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis.

*Onderzoek naar de neuropsychiatrische veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

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

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

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

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



Moordgedachten <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paniek <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoïa <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)
Zelfmoordgedrag <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Zelfmoordgedachten <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Geslaagde zelfmoord <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Samengesteld eindpunt van NPS AE's van ernstige intensiteit n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

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

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

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

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

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

Er werden geen geslaagde zelfmoorden gemeld in de psychiatrische cohort.

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

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

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden samengevat in de volgende tabel:

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

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

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

Analyses van klinische onderzoeksgegevens leverden geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen met varenicline in vergelijking met placebo. Daarnaast leverden onafhankelijke observationele studies geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen bij patiënten die behandeld werden met varenicline in vergelijking met patiënten aan wie een nicotinevervangings therapie (NRT) of bupropion was voorgeschreven.

#### *Staken van de behandeling*

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

#### *Analyses van klinische onderzoeken*

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

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

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

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

\* Waarvan één patiënt in elke behandelarm suïcidaal gedrag rapporteerde

\*\* Patiënten met voorvallen tot 30 dagen na behandeling; % niet gewogen door onderzoek

# RR van voorvallen per 100 patiëntjaren

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

**Psychiatrische bijwerkingen die voorkwamen bij  $\geq 1\%$  van de patiënten uit verzamelde gegevens van 18 klinische onderzoeken:**

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

\* NEG = Niet elders geclassificeerd

Aantallen (percentages) corresponderen met het aantal patiënten dat het voorval heeft gemeld

**Observationele studies**

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

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

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

#### Zwangerschap cohortonderzoek

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

#### Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

*In vitro* studies tonen aan dat varenicline de cytochroom P450 enzymen niet inhibeert ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). De P450 enzymen die getest werden voor inhibitie waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4/5. Tevens blijkt dat varenicline *in vitro* in humane hepatocyten de werking van de cytochroom P450 enzymen 1A2 en 3A4 niet induceert. Daarom is het onwaarschijnlijk dat varenicline de farmacokinetiek zal wijzigen van verbindingen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door de cytochroom P450 enzymen.

### Eliminatie

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

### Lineariteit/non-lineariteit

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

### Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Watervrij calciumwaterstoffsfaat  
Natriumcroscarmellose  
Colloïdaal watervrij silica  
Magnesiumstearaat

#### Filmlaag

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Triacetine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

Flacons: 2 jaar.

Blisterverpakkingen: 3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisters: Bewaren beneden 30°C

HDPE-fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Onderhoudsverpakking

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 28 x 0,5 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 56 x 0,5 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 28 x 0,5 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 56 x 0,5 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

HDPE-fles met een kindveilige polypropyleen sluiting en verzegeld door inductie met aluminiumfolie/polyethyleen met 56 x 0,5 mg filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006

Datum van laatste verlenging: 29 juni 2016

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

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



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet van 5 mm x 10 mm

Lichtblauwe, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene kant de opdruk “Pfizer” en aan de andere kant “CHX 1.0”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

CHAMPIX is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

De patiënt dient een datum vast te stellen waarop hij/zij stopt met roken. De toediening van CHAMPIX dient gewoonlijk 1-2 weken voor die datum te beginnen (zie rubriek 5.1).

Patiënten dienen gedurende 12 weken met CHAMPIX te worden behandeld.

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

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

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

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrie patiënten*

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Effect van stoppen met roken

Fysiologische veranderingen door het stoppen met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kunnen de farmacokinetische of de farmacodynamische eigenschappen van een aantal geneesmiddelen veranderen. Hiervoor kan een aanpassing van de dosering nodig zijn (voorbeelden zijn theofylline, warfarine en insuline). Aangezien roken CYP1A2 induceert, kan stoppen met roken leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten.

#### Neuropsychiatrische symptomen

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

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

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

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

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

#### Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

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

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

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

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

#### Insulten

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

#### Staken van de behandeling

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

#### Cardiovasculaire voorvallen

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

### Overgevoeligheidsreacties

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

### Huidreacties

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

### Informatie hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

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

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

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

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

### Metformine

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

### Cimetidine

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

### Digoxine

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

### Warfarine

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

### Alcohol

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

### Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken

#### *Bupropion*

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

#### *Nicotinevervangers (NRT)*

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

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

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

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

CHAMPIX kan een lichte tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

##### Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

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

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

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

<b>Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen van het geneesmiddel</b>
---

*De frequenties zijn bepaald op basis van een postmarketing, observationele cohortstudie
--

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

### **4.9 Overdosering**

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

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Varenicline bindt zich met een grote affiniteit en selectiviteit aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren, waar het werkt als een partiële agonist, een stof die zowel een agonistische werking heeft met minder intrinsieke werkzaamheid dan nicotine, als een antagonistische werking in aanwezigheid van nicotine.

*In vitro* elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de  $\alpha 4\beta 2$  receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het  $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ( $K_i = 0,15$  nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i = 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3400$  nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , behalve aan 5-HT<sub>3</sub> receptoren:  $K_i = 350$  nM).

#### Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is het resultaat van de partiële agonistische werking van varenicline bij de  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinereceptor waar de binding een effect produceert dat voldoende is om de symptomen van verlangen en ontwenning (agonistische werking) te verlichten. Gelijktijdig resulteert dit in een vermindering van de belonende en versterkende effecten van roken doordat verhinderd wordt dat nicotine zich bindt aan  $\alpha 4\beta 2$ -receptoren (antagonistische werking).



## Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is aangetoond in 3 klinische onderzoeken waarbij chronische rokers ( $\geq 10$  sigaretten per dag) waren betrokken.

Tweeduizendzeshonderdnegentien (2619) patiënten kregen CHAMPIX 1 mg tweemaal daags toegediend (getitreerd gedurende de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg tweemaal daags toegediend (eveneens getitreerd) en 684 patiënten kregen een placebo toegediend.

### *Vergelijkende klinische onderzoeken*

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

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

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

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

	Onderzoek 1 (n = 1022)		Onderzoek 2 (n = 1023)	
	4W CQR	CA wk 9-52	4W CQR	CA wk 9-52
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	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs placebo	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Odds ratio	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropion	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

### *Door patiënt gemeld verlangen, ontwenningverschijnselen en versterkingseffecten van roken*

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

### *Onderzoek naar het volhouden van onthouding*

In het derde onderzoek werd beoordeeld wat het voordeel was van 12 weken extra behandeling met CHAMPIX op het volhouden van de onthouding. Patiënten in dit onderzoek (n = 1927) kregen gedurende 12 weken open label CHAMPIX 1 mg tweemaal per dag. Patiënten die in week 12 gestopt waren met roken, werden vervolgens gerandomiseerd zodat zij of CHAMPIX (1 mg tweemaal per dag) of placebo kregen gedurende 12 extra weken. De totale onderzoeksduur was 52 weken.

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

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

**Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

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

*Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5*

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

*Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met CHAMPIX*

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

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

**Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

### Geleidelijke benadering van stoppen met roken

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

#### Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

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

### Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

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

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

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

De belangrijkste analyse van cardiovasculaire veiligheid had betrekking op het optreden en de timing van een samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (Major Adverse Cardiovascular Events: MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte. De voorvallen die zijn opgenomen in het eindpunt, werden beoordeeld door een

geblindeerde, onafhankelijke commissie. In totaal deed zich maar een klein aantal MACE voor tijdens de behandeling in de onderzoeken die zijn opgenomen in de meta-analyse (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Daarnaast trad een klein aantal MACE tot 30 dagen na de behandeling op (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

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

*Onderzoek ter beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening*

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

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

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

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

Het gebruik van CHAMPIX, bupropion en NRT is niet in verband gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen in vergelijking met placebo bij rokers die gedurende maximaal

12 weken werden behandeld en tot 1 jaar na de behandeling werden gevolgd, hoewel vanwege het relatief lage aantal voorvallen in het algemeen, een verband niet helemaal kan worden uitgesloten.

*Patiënten met milde tot matige chronisch obstructieve longziekte (COPD)*

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

De resultaten voor de 4W-CQR (week 9 tot en met 12) en CA percentage (week 9 tot en met 52) zijn weergegeven in de volgende tabel:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA Wk 9-52</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

*Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis*

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

*Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis*

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

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

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapiramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis van de behandelingen). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de

proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandelfase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis.

*Onderzoek naar de neuropsychiatrische veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening:*

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

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

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

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

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

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

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

Het percentage proefpersonen met zelfmoordgedachten en/of -gedrag, gebaseerd op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), was vergelijkbaar in de vareniclinegroep en de

placebogroep gedurende de behandeling en in de follow-up zonder behandeling, zoals weergegeven in de volgende tabel:

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

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

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

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

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

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

Paniek <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoïa <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)
Zelfmoordgedrag <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Zelfmoordgedachten <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Geslaagde zelfmoord <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Samengesteld eindpunt van NPS AE's van ernstige intensiteit n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

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

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

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

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

NRT = Nicotine replacement therapy (nicotinevervangende pleister)

Er werden geen geslaagde zelfmoorden gemeld in de psychiatrische cohort.

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

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



De belangrijkste werkzaamheidseindpunten worden samengevat in de volgende tabel:

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

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

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

Analyses van klinische onderzoeksgegevens leverden geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen met varenicline in vergelijking met placebo. Daarnaast leverden onafhankelijke observationele studies geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen bij patiënten die behandeld werden met varenicline in vergelijking met patiënten aan wie een nicotinevervangings therapie (NRT) of bupropion was voorgeschreven.

#### *Staken van de behandeling*

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

Analyses van klinische onderzoeken:

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

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

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

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

\* Waarvan één patiënt in elke behandelarm suïcidaal gedrag rapporteerde

\*\* Patiënten met voorvallen tot 30 dagen na behandeling; % niet gewogen door onderzoek

# RR van voorvallen per 100 patiëntjaren

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

**Psychiatrische bijwerkingen die voorkwamen bij  $\geq 1\%$  van de patiënten uit verzamelde gegevens van 18 klinische onderzoeken:**

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

\* NEG = Niet elders geassocieerd

Aantallen (percentages) corresponderen met het aantal patiënten dat het voorval heeft gemeld

**Observationele studies**

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

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

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

#### Zwangerschap cohortonderzoek

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

#### Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

*In vitro* studies tonen aan dat varenicline de cytochroom P450 enzymen niet inhibeert ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). De P450 enzymen die getest werden voor inhibitie waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4/5. Tevens blijkt dat varenicline *in vitro* in humane hepatocyten de werking van de cytochroom P450 enzymen 1A2 en 3A4 niet te induceren. Daarom is het onwaarschijnlijk dat varenicline de farmacokinetiek zal wijzigen van verbindingen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door de cytochroom P450 enzymen.

### Eliminatie

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

### Lineariteit/non-lineariteit

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

### Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Watervrij calciumwaterstoffsfaat  
Natriumcroscarmellose  
Colloïdaal watervrij silica  
Magnesiumstearaat

#### Filmlaag

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Indigokarmijn aluminiumlak E132  
Triacetine

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

Flacons: 2 jaar.

Blisterverpakkingen: 3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisters: Bewaren beneden 30°C

HDPE-fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Onderhoudsverpakking

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 28 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 56 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 28 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 56 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 112 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 140 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 28 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 56 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 28 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 56 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 112 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in een verpakking met 140 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

HDPE-fles met een kindveilige polypropyleen sluiting en verzegeld door inductie met aluminiumfolie / polyethyleen met 56 x 1 mg filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006  
Datum van laatste verlenging: 29 juni 2016

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

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 0,5 mg filmomhulde tablet bevat 0,5 mg varenicline (als tartraat).

Elke 1 mg filmomhulde tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

0,5 mg filmomhulde tabletten van 4 mm x 8 mm: witte, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene kant de opdruk "Pfizer" en aan de andere kant "CHX 0.5".

1 mg filmomhulde tabletten van 5 mm x 10 mm: lichtblauwe, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene kant de opdruk "Pfizer" en aan de andere kant "CHX 1.0".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

CHAMPIX is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

De patiënt dient een datum vast te stellen waarop hij/zij stopt met roken. De toediening van CHAMPIX dient gewoonlijk 1-2 weken voor die datum te beginnen (zie rubriek 5.1).

Patiënten dienen gedurende 12 weken met CHAMPIX te worden behandeld.

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

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



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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met lichte (geschatte creatinineklaring  $>50$  ml/min en  $\leq 80$  ml/min) tot matige (geschatte creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min en  $\leq 50$  ml/min) nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis bij wie bijwerkingen optreden die niet te verdragen zijn, kan de dosis verminderd worden tot 1 mg eenmaal daags.

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

CHAMPIX is bestemd voor oraal gebruik en de tabletten moeten in hun geheel met water worden ingeslikt. CHAMPIX kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Effect van stoppen met roken

Fysiologische veranderingen door het stoppen met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kunnen de farmacokinetische of de farmacodynamische eigenschappen van een aantal geneesmiddelen veranderen. Hiervoor kan een aanpassing van de dosering nodig zijn (voorbeelden zijn theofylline, warfarine en insuline). Aangezien roken CYP1A2 induceert, kan stoppen met roken leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten.

## Neuropsychiatrische symptomen

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

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

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

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

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

## Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

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

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

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

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

## Insulten

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

## Staken van de behandeling

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

## Cardiovasculaire voorvallen

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

## Overgevoelighedsreacties

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

## Huidreacties

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

## Informatie hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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

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

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

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

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

## Metformine

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

## Cimetidine

Gelijktijdige toediening van cimetidine en varenicline verhoogde de systemische blootstelling van varenicline met 29%. Dit werd veroorzaakt door een vermindering van de renale klaring van varenicline. Bij gelijktijdige toediening van cimetidine wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij

patiënten met een normale nierfunctie of bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient het gelijktijdig gebruik van cimetidine en varenicline te worden vermeden.

### Digoxine

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

### Warfarine

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

### Alcohol

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

### Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken

#### *Bupropion*

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

#### *Nicotinevervangers (NRT)*

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

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

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

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

Niet-klinische gegevens afkomstig uit standaard vruchtbaarheidsstudies met mannelijke en vrouwelijke ratten hebben uitgewezen dat er geen risico is voor de mens (zie rubriek 5.3).

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

CHAMPIX kan een lichte tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

##### Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

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

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

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Varenicline bindt zich met een grote affiniteit en selectiviteit aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren, waar het werkt als een partiële agonist, een stof die zowel een agonistische werking heeft met minder intrinsieke werkzaamheid dan nicotine, als een antagonistische werking in aanwezigheid van nicotine.

*In vitro* elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de  $\alpha 4\beta 2$ -receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het  $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ( $K_i = 0,15$  nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i = 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3400$  nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , behalve aan 5-HT<sub>3</sub> receptoren:  $K_i = 350$  nM).

#### Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is het resultaat van de partiële agonistische werking van varenicline bij de  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinereceptor waar de binding een effect produceert dat voldoende is om de symptomen van verlangen en ontwenning (agonistische werking) te

verlichten. Gelijktijdig resulteert dit in een vermindering van de belonende en versterkende effecten van roken doordat verhinderd wordt dat nicotine zich bindt aan  $\alpha 4\beta 2$ -receptoren (antagonistische werking).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is aangetoond in 3 klinische onderzoeken waarbij chronische rokers ( $\geq 10$  sigaretten per dag) waren betrokken.

Tweeduizendzeshonderdnegentien (2619) patiënten kregen CHAMPIX 1 mg tweemaal daags toegediend (getitreerd gedurende de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg tweemaal daags toegediend (eveneens getitreerd) en 684 patiënten kregen een placebo toegediend.

#### *Vergelijkende klinische onderzoeken*

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

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

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

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

	Onderzoek 1 (n = 1022)		Onderzoek 2 (n = 1023)	
	4W CQR	CA wk 9-52	4W CQR	CA wk 9-52
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

#### *Door patiënt gemeld verlangen, ontwenningverschijnselen en versterkingseffecten van roken*

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

#### *Onderzoek naar het volhouden van onthouding*

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



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

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

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

#### **Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

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

#### *Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5*

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

#### *Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met CHAMPIX*

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

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

#### **Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

#### *Geleidelijke benadering van stoppen met roken*

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

#### **Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo**

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

\*CA: Continuous Abstinence Rate

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

#### *Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen*

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

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

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

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

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

*Onderzoek ter beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening*

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

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

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

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

<i>placebo</i>				
----------------	--	--	--	--

Het gebruik van CHAMPIX, bupropion en NRT is niet in verband gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen in vergelijking met placebo bij rokers die gedurende maximaal 12 weken werden behandeld en tot 1 jaar na de behandeling werden gevolgd, hoewel vanwege het relatief lage aantal voorvallen in het algemeen, een verband niet helemaal kan worden uitgesloten.

*Patiënten met milde tot matige chronische obstructieve longziekte (COPD)*

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

	<b>4W CQR</b>	<b>CA Wk 9-52</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

*Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis*

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

*Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis*

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

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

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapyramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve

behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis van de behandelingen). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandelphase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis.

*Onderzoek naar de neuropsychiatrische veiligheid bij proefpersonen met en zonder voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening:*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NRT = Nicotine replacement therapy patch (nicotinevervangende pleister)

Er werden geen geslaagde zelfmoorden gemeld in de psychiatrische cohort.

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

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

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden samengevat in de volgende tabel:

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

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

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

Analyses van klinische onderzoeksgegevens leverden geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen met varenicline in vergelijking met placebo. Daarnaast leverden onafhankelijke observationele studies geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische voorvallen bij patiënten die behandeld werden met varenicline in vergelijking met patiënten aan wie een nicotinevervangings therapie (NRT) of bupropion was voorgeschreven.

#### *Staken van de behandeling*

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

Analyses van klinische onderzoeken:

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



onderzoeken bij patiënten met een voorgeschiedenis van schizofrenie/schizo-affectieve stoornis, of depressie. Slechts een paar patiënten uit de andere drie onderzoeken rapporteerden deze voorvallen (4 varenicline, 3 placebo).

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

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

\* Waarvan één patiënt in elke behandelarm suïcidaal gedrag rapporteerde

\*\* Patiënten met voorvallen tot 30 dagen na behandeling; % niet gewogen door onderzoek

# RR van voorvallen per 100 patiëntjaren

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

**Psychiatrische bijwerkingen die voorkwamen bij  $\geq 1\%$  van de patiënten uit verzamelde gegevens van 18 klinische onderzoeken:**

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

\* NEG = Niet elders geassocieerd

Aantallen (percentages) corresponderen met het aantal patiënten dat het voorval heeft gemeld

**Observationele studies**

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

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

en bupropion (HR 0,85; 95% BI: 0,55-1,30). Gebaseerd op postmarketingmeldingen wordt bupropion mogelijk geassocieerd met neuropsychiatrische bijwerkingen.

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

#### Zwangerschap cohortonderzoek

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

#### Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

*In vitro* studies tonen aan dat varenicline de cytochroom P450 enzymen niet remt ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). De P450 enzymen die getest werden voor inhibitie waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 2D6, 2E1 en 3A4/5. Tevens blijkt dat varenicline *in vitro* in humane hepatocyten de werking van de cytochroom P450 enzymen 1A2 en 3A4 niet induceert. Daarom is het onwaarschijnlijk dat varenicline de farmacokinetiek zal wijzigen van verbindingen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door de cytochroom P450 enzymen.

### Eliminatie

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

### Lineariteit/non-lineariteit

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

### Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

0,5 mg en 1 mg tabletten  
Microkristallijne cellulose  
Watervrij calciumwaterstoffosfaat  
Natriumcroscarmellose  
Colloïdaal watervrij silica  
Magnesiumstearaat

#### Filmlaag

0,5 mg tablet  
Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Triacetine

1 mg tablet  
Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Indigokarmijn aluminiumlak E132  
Macrogol 400  
Triacetine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakkingen: 3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Startbehandelingsverpakking

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit 1 doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten en een tweede doorzichtige blister van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit 1 doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten en een tweede doorzichtige blister van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit 1 doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 28 of 2 doorzichtige blisters van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit 1 doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten en een tweede doorzichtige blister van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit 1 doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten en een tweede doorzichtige blister van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit 1 doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 28 of 2 doorzichtige blisters van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking.

Eén kartonnen buitenverpakking met:

PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit één doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 28 of 2 doorzichtige blisters van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in één secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking en PCTFE/PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in twee secundaire hitteverzegelde kaartverpakkingen die elk 56 x 1 mg filmomhulde tabletten bevatten.

Eén kartonnen buitenverpakking met:

PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie bestaande uit één doorzichtige blister van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 28 of 2 doorzichtige blisters van 14 x 1 mg filmomhulde tabletten in één secundaire hitteverzegelde kaartverpakking en PVC blisters met een achterkant van aluminiumfolie in twee secundaire hitteverzegelde kaartverpakkingen die elk 56 x 1 mg filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

Startbehandelingsverpakking:

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006

Datum van laatste verlenging: 29 juni 2016

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

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Onderhoudsverpakking

Hitteverzegelde kaartverpakking met 2 of 4 blisterverpakkingen van 14 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten of 2 blisterverpakkingen van 28 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten – tekst aan de binnen- en buitenkant

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Onderhoudsverpakking met  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
*Nummers 1 tot 14*  
*Nummers 1 tot 28*  
*zon als symbool*  
*maan als symbool*

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 14 x 0,5 mg en 28 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Onderhoudsverpakking  
Hitteverzegelde kaartverpakking met 2 of 4 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten of 2 blisterverpakkingen van 28 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten – tekst aan de binnen- en buitenkant

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Onderhoudsverpakking met  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
*Nummers 1 tot 14*  
*Nummers 1 tot 28*  
*zon als symbool*  
*maan als symbool*

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 14 x 1 mg en 28 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Onderhoudsverpakking

Kartonnen verpakking bestaande uit 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten of 4 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten of 8 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten of 10 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
112 filmomhulde tabletten  
140 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 14 x 1mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

*zon als symbool*  
*maan als symbool*

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Startbehandelingsverpakking voor 2 weken  
Hitteverzegelde kaartverpakking met 1 blisterverpakking van 11 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten en 1 blisterverpakking van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten - tekst aan de binnen- en buitenkant

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg of 1 mg varenicline (als tartraat).

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Startbehandelingsverpakking met  
Filmomhulde tabletten  
11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Begin met dag 1  
De dag waarop u stopt met roken, ligt gewoonlijk tussen dag 8 en dag 14.  
Als u geleidelijk gaat stoppen, raadpleeg dan de bijsluiter voor doseringsinstructies.

Week 1  
Week 2

*Nummers 1 tot 14  
zon als symbool  
maan als symbool*

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact.

*Bevat geen tablet*



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 11 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Startbehandelingsverpakking  
Kartonnen verpakking met 1 blisterverpakking van 11 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten en 1 blisterverpakking van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg of 1 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet gebruiken als de doos al is geopend

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 11 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

*zon als symbool*  
*maan als symbool*

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

*zon als symbool*  
*maan als symbool*



## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Startbehandelingsverpakking voor 4 weken  
Hitteverzegelde kaartverpakking met 1 blisterverpakking van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten en 1 blisterverpakking van 28 of 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten - tekst aan de binnen- en buitenkant

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg of 1 mg varenicline (als tartraat).

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Startbehandelingsverpakking voor 4 weken met:  
11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten  
en  
42 x 1 mg filmomhulde tabletten

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Begin met dag 1  
De dag waarop u stopt met roken, ligt gewoonlijk tussen dag 8 en dag 14.  
Als u geleidelijk gaat stoppen, raadpleeg dan de bijsluiter voor doseringsinstructies.

Week 1  
Week 2 - 4

*Nummers 1 tot 28  
zon als symbool  
maan als symbool*

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact.  
*Bevat geen tabletten*

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/YYYY

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg

1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/YYYY

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Eén blisterverpakking van 28 of 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/YYYY

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Startbehandelingsverpakking voor 12 weken

Eén kartonnen buitenverpakking met:

1 x hitteverzegelde kaartverpakking met 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten en 1 blisterverpakking van 28 of 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten en 2 x hitteverzegelde kaartverpakkingen die elk 2 blisterverpakkingen van 28 of 4 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten bevatten – tekst aan de binnen- en buitenkant.

Met blue box

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmomhulde tabletten

varenicline

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg of 1 mg varenicline (als tartraat).

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Startbehandelingsverpakking voor 12 weken

met:

11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten

en

154 x 1 mg filmomhulde tabletten

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Begin met dag 1

De dag waarop u stopt met roken, ligt gewoonlijk tussen dag 8 en dag 14.

Als u geleidelijk gaat stoppen, raadpleeg dan de bijsluiter voor doseringsinstructies.

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg

1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **TUSSENDOOS**

Startbehandelingsverpakking voor 4 weken

Hitteverzegelde kaartverpakking met 1 blisterverpakking van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten en 1 blisterverpakking van 28 of 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten - tekst aan de binnen- en buitenkant.

Zonder blue box

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg of 1 mg varenicline (als tartraat).

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Startbehandelingsverpakking voor 4 weken met:

11 x 0,5 mg filmomhulde tabletten

en

42 x 1 mg filmomhulde tabletten

Mag niet los worden verkocht.

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Begin met dag 1

De dag waarop u stopt met roken, ligt gewoonlijk tussen dag 8 en dag 14.

Als u geleidelijk gaat stoppen, raadpleeg dan de bijsluiter voor doseringsinstructies.

Week 1

Week 2 - 4

*Nummers 1 tot 28*

*zon als symbool*

*maan als symbool*

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact

*Bevat geen tabletten*

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking van 11 x 0,5 mg en 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Eén blisterverpakking van 28 of 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TUSSENDOOS**

Onderhoudsverpakking

Hitteverzegelde kaartverpakking bestaande uit 2 blisterverpakkingen van 28 of 4 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten – tekst aan de binnen- en buitenkant

Zonder blue box

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg

Filmomhulde tabletten

varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Onderhoudsverpakking met

56 filmomhulde tabletten

Mag niet los worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

*Nummers 1 tot 14*

*Nummers 1 tot 28*

*zon als symbool*

*maan als symbool*

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

Houd de verpakking intact

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

Eén blisterverpakking van 28 of 2 blisterverpakkingen van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten, hitteverzegelde kaartverpakking

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
varenicline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flaconverpakking voor 56 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/360/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flacon label voor 56 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 0,5 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/360/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flaconverpakking voor 56 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/360/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flacon label voor 56 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CHAMPIX 1 mg  
Filmomhulde tabletten  
varenicline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: MM/JJJJ

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als MAH logo)

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/360/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten**

### **CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten**

varenicline

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is CHAMPIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is CHAMPIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

CHAMPIX bevat de actieve stof varenicline. CHAMPIX is een geneesmiddel dat volwassenen kan helpen bij het stoppen met roken.

CHAMPIX kan het verlangen naar een sigaret en de ontwenningssverschijnselen die gepaard gaan met het stoppen met roken verlichten.

CHAMPIX kan ook het genot tijdens het roken van sigaretten verlagen wanneer u rookt tijdens de behandeling.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Er zijn meldingen van depressie, zelfmoordgedachten en –gedrag en zelfmoordpogingen bij patiënten die CHAMPIX gebruiken. Als u CHAMPIX gebruikt en u ontwikkelt onrust (agitatie), gedeprimeerde stemming of gedragsveranderingen waarover u of uw familie zich zorgen maken, moet u met het gebruik van CHAMPIX stoppen en onmiddellijk contact opnemen met uw arts voor een beoordeling van de behandeling. Dit geldt ook als u CHAMPIX gebruikt en zelfmoordgedachten of –gedragingen ontwikkelt.

### *De effecten van stoppen met roken*

De veranderingen in uw lichaam die worden veroorzaakt doordat u stopt met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kunnen de manier waarop andere geneesmiddelen werken veranderen. Daarom kan in sommige gevallen een aanpassing van de dosering nodig zijn. Raadpleeg voor details de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder.

Bij sommige mensen is stoppen met roken, met of zonder behandeling, in verband gebracht met een verhoogd risico op het ervaren van veranderingen in denken of gedrag, gevoelens van depressie en angst en kan het in verband gebracht worden met het verergeren van een psychiatrische ziekte. Als u een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte heeft, moet u dit met uw arts bespreken.

### *Hartsymptomen*

Nieuwe of verergerde bestaande problemen van het hart of de bloedvaten (cardiovasculaire problemen) zijn voornamelijk gemeld bij mensen die al cardiovasculaire problemen hebben. Vertel het uw arts als u veranderingen in uw klachten hebt tijdens de behandeling met CHAMPIX. Roep direct medische spoedhulp in als u symptomen krijgt die bij een hartaanval of beroerte horen.

### *Epileptische aanvallen (insulten)*

Vertel uw arts als u epileptische aanvallen (insulten) hebt of hebt gehad voordat u start met de CHAMPIX-behandeling. Sommige mensen hebben melding gemaakt van epileptische aanvallen (insulten) tijdens het gebruik van CHAMPIX.

### *Overgevoeligheidsreacties*

Stop met het gebruik van CHAMPIX en breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt die kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie: zwelling van het gezicht, de lippen, de tong, het tandvlees, de keel of het lichaam en/of moeite met ademen, piepende ademhaling.

### *Huidreacties*

Mogelijk levensbedreigende huiduitslag (syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme) zijn gemeld bij het gebruik van CHAMPIX. Als u huiduitslag krijgt of als uw huid begint te schilferen of blaarvorming vertoont, moet u stoppen met het gebruik van CHAMPIX en moet u dringend medische hulp inroepen.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

CHAMPIX wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, omdat de werkzaamheid niet werd aangetoond.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast CHAMPIX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In sommige gevallen kan als gevolg van het stoppen met roken, met of zonder CHAMPIX, een aanpassing van de dosis van andere geneesmiddelen vereist zijn. Voorbeelden hiervan zijn theofylline (een geneesmiddel voor de behandeling van ademhalingsproblemen), warfarine (een geneesmiddel om bloedstolling te verminderen) en insuline (een geneesmiddel voor de behandeling van diabetes). Raadpleeg uw arts of apotheker als u twijfelt.

Als u een ernstige nieraandoening heeft, moet u gelijktijdig gebruik van cimetidine (een geneesmiddel voor de behandeling van maagproblemen) en CHAMPIX vermijden, aangezien dit hoge bloedspiegels van CHAMPIX kan veroorzaken.

## *Het gebruik van CHAMPIX in combinatie met andere behandelingen om te stoppen met roken*

Raadpleeg uw arts voordat u CHAMPIX gaat gebruiken in combinatie met andere behandelingen om te stoppen met roken.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Er zijn enkele meldingen gedaan van een verhoogd vergiftigend effect van alcohol bij patiënten die CHAMPIX gebruiken. Het is echter niet bekend of CHAMPIX daadwerkelijk alcoholvergiftiging verergert.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het heeft de voorkeur het gebruik van CHAMPIX te vermijden wanneer u zwanger bent. Raadpleeg uw arts als u zwanger wilt worden.

Alhoewel het niet is onderzocht, kan CHAMPIX uitgescheiden worden in de moedermelk. U moet uw arts of apotheker om advies vragen voordat u CHAMPIX inneemt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

CHAMPIX kan in verband worden gebracht met duizeligheid, slaperigheid en voorbijgaand verlies van bewustzijn. U mag niet rijden, geen ingewikkelde machines bedienen of andere mogelijk gevaarlijke activiteiten uitvoeren totdat u weet of dit geneesmiddel uw vermogen om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **CHAMPIX bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U heeft een grotere kans om te stoppen met roken als u gemotiveerd bent om te stoppen. Uw arts en uw apotheker kunnen u adviseren, ondersteunen of verdere informatie verschaffen om ervoor te zorgen dat uw poging om te stoppen met roken succesvol zal zijn.

Voordat u met uw CHAMPIX-kuur begint, moet u gewoonlijk een datum in de tweede behandelweek kiezen (tussen dag 8 en dag 14) waarop u zult stoppen met roken. Als u niet wilt of in staat bent een geplande stopdatum binnen 2 weken vast te stellen, kunt u uw eigen geplande stopdatum binnen 5 weken na het starten van de behandeling kiezen. Schrijf deze datum op de verpakking als geheugensteuntje.

CHAMPIX wordt geleverd in witte tabletten (0,5 mg) en lichtblauwe tabletten (1 mg). U begint met de witte tabletten en stapt dan meestal over op de lichtblauwe tabletten. De doseringsinstructies die u vanaf Dag 1 moet volgen staan in de tabel hieronder.

<b>Week 1</b>	<b>Dosering</b>
Dag 1 - 3	Van dag 1 tot en met dag 3 moet u eenmaal per dag één witte filmomhulde CHAMPIX-tablet van 0,5 mg innemen.
Dag 4 - 7	Van dag 4 tot en met dag 7 moet u tweemaal per dag één witte filmomhulde CHAMPIX-

	tablet van 0,5 mg innemen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.
<b>Week 2</b>	
Dag 8 - 14	Van dag 8 tot en met dag 14 moet u tweemaal per dag één lichtblauwe filmomhulde CHAMPIX-tablet van 1 mg innemen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.
<b>Week 3 - 12</b>	
Dag 15 - einde van de behandeling	Van dag 15 tot het einde van de behandeling moet u tweemaal per dag één lichtblauwe filmomhulde CHAMPIX-tablet van 1 mg innemen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.

Als u na 12 weken behandeling gestopt bent met roken, kan uw arts u aanraden om nog eens 12 weken een behandeling met filmomhulde CHAMPIX-tabletten van 1 mg tweemaal daags te ondergaan om te helpen voorkomen dat u weer begint met roken.

Als u niet meteen kunt of wilt stoppen met roken moet u de eerste 12 weken van de behandeling minderen met roken en aan het einde van die behandelperiode stoppen. U moet dan nogmaals 12 weken tweemaal daags één filmomhulde CHAMPIX-tablet van 1 mg innemen voor een totale behandelduur van 24 weken.

Als u bijwerkingen krijgt die u niet kunt verdragen, dan kan uw arts besluiten uw dosis tijdelijk of blijvend te verlagen naar tweemaal daags 0,5 mg.

Als u nierproblemen heeft, moet u dit met uw arts bespreken voordat u CHAMPIX gaat gebruiken. Misschien heeft u een lagere dosering nodig.

CHAMPIX is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel met water worden ingeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u per ongeluk meer CHAMPIX heeft ingenomen dan uw arts u heeft voorgeschreven, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen of naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan. Neem de doos met tabletten mee.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Het is belangrijk dat u CHAMPIX regelmatig op hetzelfde tijdstip van de dag inneemt. Als u een dosis vergeet in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u er aan denkt. Als het nog 3-4 uur duurt voor u uw volgende dosis moet innemen, neemt u de tablet die u gemist heeft niet meer in.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

In klinische onderzoeken is bewezen dat uw kansen om te stoppen met roken verhogen wanneer u alle doseringen van uw geneesmiddel op de juiste tijdstippen en gedurende de aanbevolen duur van de behandeling inneemt zoals hierboven beschreven. Daarom is het belangrijk CHAMPIX te blijven innemen volgens de instructies die in de tabel hierboven staan beschreven, behalve als uw arts u vertelt te stoppen met de behandeling.

Bij de behandeling voor het stoppen met roken kan het risico op terugval naar het roken verhoogd zijn in de periode direct na het beëindigen van de behandeling. U kunt tijdelijk verhoogde prikkelbaarheid, neiging om te roken, depressie en/of slaapstoornissen ervaren als u stopt met het innemen van

CHAMPIX. Uw arts kan besluiten om aan het einde van de behandeling uw CHAMPIX-dosering geleidelijk te verlagen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Het stoppen met roken, met of zonder behandeling, kan verschillende symptomen veroorzaken. Deze symptomen kunnen bestaan uit stemmingswisselingen (zoals zich depressief, geïrriteerd, gefrustreerd of angstig voelen), slapeloosheid, moeite met concentreren, verlaagde hartslag en toegenomen eetlust of gewichtstoename.

U moet zich bewust zijn van het mogelijke optreden van ernstige neuropsychiatrische symptomen zoals onrust (agitatie), gedeprimeerde stemming of gedragsveranderingen tijdens een poging tot stoppen met of zonder CHAMPIX, en u moet contact opnemen met uw arts of apotheker als u deze symptomen ervaart.

Ernstige bijwerkingen kwamen soms of zelden voor bij mensen die probeerden te stoppen met roken met CHAMPIX: epileptische aanval, beroerte, hartaanval, zelfmoordgedachten, verlies van contact met de werkelijkheid en niet helder kunnen denken of oordelen (psychose), veranderingen in denken of gedrag (zoals agressie en abnormaal gedrag). Er zijn ook ernstige huidreacties gemeld zoals erythema multiforme (een type huiduitslag) en het syndroom van Stevens-Johnson (een ernstige ziekte met blaarvorming op de huid, mond, rond de ogen of geslachtsdelen) en ernstige allergische reacties waaronder angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de mond of keel).

- Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
  - Ontsteking van neus en keel, abnormale dromen, slaapproblemen, hoofdpijn
  - Misselijkheid
- Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
  - Borstkasinfectie, ontsteking van de neusbijholten (sinusitis)
  - Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust
  - Slaperigheid, duizeligheid, veranderingen in smaak
  - Kortademigheid, hoesten
  - Brandend maagzuur, braken, verstopping, diarree, opgeblazen gevoel, buikpijn, tandpijn, spijsverteringsstoornis, winderigheid, droge mond
  - Huiduitslag, jeuk
  - Gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn
  - Pijn op de borst, vermoeidheid
- Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
  - Schimmelinfectie, virale infectie
  - Paniekaanval, moeite met denken, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie, angst, hallucinaties, veranderingen in zin in seks (libidoveranderingen)
  - Epileptische aanval (insult), beven (tremor), traagheid, minder gevoelig voor aanraking
  - Conjunctivitis, oogpijn
  - Oorsuizen
  - Beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris), snelle hartslag, hartkloppingen, versneld hartritme

- Verhoogde bloeddruk, opvlieger
  - Ontsteking van de neus, bijholten en keel, verstopte neus, keel en longen, heesheid, hooikoorts, keelirritatie, verstopte bijholten, sterke slijmafscheiding uit de neus wat hoesten veroorzaakt, loopneus
  - Rood bloed in ontlasting, geïrriteerde maag, verandering in stoelganggewoonte, boeren, mondzweren, pijnlijk tandvlees
  - Roodheid van de huid, acne, toegenomen transpiratie, nachtzweet
  - Spierkrampen, pijnlijke borstwand
  - Abnormaal vaak plassen, 's nachts plassen
  - Verhoogd menstratievolume
  - Borstklachten, griepachtige ziekte, koorts, zich zwak of onwel voelen
  - Hoge bloedsuikerspiegel
  - Hartaanval
  - Zelfmoordgedachten
  - Veranderingen in denken of gedrag (zoals agressie)
- Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers
- Overmatige dorst
  - Zich onwel of ongelukkig voelen, vertraagd denken
  - Beroerte
  - Verhoogde spierspanning, moeite met spreken, moeite met coördinatie, verminderde smaak, veranderd slaappatroon
  - Verstoorde gezichtsvermogen, verkleuring van de oogbol, verwijde pupillen, gevoeligheid voor licht, kortzichtigheid, waterige ogen
  - Onregelmatige hartslag of hartritmestoornissen
  - Keelpijn, snurken
  - Bloed in braaksel, abnormale ontlasting, beslagen tong
  - Stijve gewrichten, pijn ter hoogte van de ribben
  - Suiker in de urine, meer en vaker plassen
  - Vaginale afscheiding, verandering in seksuele prestaties
  - Koudegevoel, cyste
  - Diabetes
  - Slaapwandelen
  - Verlies van contact met de werkelijkheid en niet helder kunnen denken of oordelen (psychose)
  - Abnormaal gedrag
  - Ernstige huidreacties zoals erythema multiforme (een type huiduitslag) en syndroom van Stevens-Johnson (een ernstige ziekte met blaarvorming op de huid, de mond, rond de ogen of geslachtsdelen)
  - Ernstige allergische reacties waaronder angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de mond of keel)
- Niet bekend:
- Voorbijgaand verlies van bewustzijn

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.



## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de kaartverpakking of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Blisters: Bewaren beneden 30°C.

Flacon: Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaaromstandigheden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is varenicline.
- Elke filmomhulde tablet van 0,5 mg bevat 0,5 mg varenicline (als tartraat).
- Elke filmomhulde tablet van 1 mg bevat 1 mg varenicline (als tartraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern – CHAMPIX 0,5 mg en 1 mg filmomhulde tabletten
Microkristallijne cellulose Watervrij calciumwaterstoffosfaat Natriumcroscarmellose (zie rubriek 2 ‘CHAMPIX bevat natrium’) Watervrij colloïdaal silica Magnesiumstearaat

Tabletomhulling – CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose Titaandioxide (E171) Macrogol 400 Triacetine

Tabletomhulling – CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose Titaandioxide (E171) Macrogol 400 Indigokarmijn aluminiumlak (E132) Triacetine

### Hoe ziet CHAMPIX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, filmomhulde, gemodificeerde capsulevormige tabletten, gemarkeerd met “Pfizer” en “CHX 0,5”
- CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauwe, filmomhulde, gemodificeerde capsulevormige tabletten, gemarkeerd met “Pfizer” en “CHX 1,0”

CHAMPIX is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

- Startbehandelingsverpakking met 2 blisters; 1 doorzichtige blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Startbehandelingsverpakking met 2 blisters; 1 doorzichtige blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg en 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 28 of 2 doorzichtige blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Startbehandelingsverpakking in een kartonnen buitenverpakking met 1 verpakking met 1 doorzichtige blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg en 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 28 of 2 doorzichtige blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking en 2 verpakkingen die elk 2 doorzichtige blisters van 28 of 4 doorzichtige blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking bevatten.
- Vervolgverpakkingen (onderhoudsdosis) met 2 of 4 doorzichtige blisters van 14 of 2 doorzichtige blisters van 28 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Vervolgverpakkingen (onderhoudsdosis) met 2 of 4 doorzichtige blisters van 14 of 2 doorzichtige blisters van 28 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Startbehandelingsverpakking met 2 blisters; 1 doorzichtige blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten en 1 doorzichtige blister van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Vervolgverpakkingen (onderhoudsdosis) met 2, 4, 8 of 10 doorzichtige blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Verzegelde witte HDPE-flacon, met een kindveilige schroefdop met 56 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten, in een doos.
- Verzegelde witte HDPE-flacon, met een kindveilige schroefdop met 56 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten, in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant

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

of

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +370 5 2514000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: + 420 283 004 111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 1 521 15-0

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 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 AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/YYYY}>**

**Andere informatiebronnen**

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