

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 0.5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CHAMPIX ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Die Patienten sollten 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

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

Zur Wirksamkeit einer weiteren Behandlung über 12 Wochen bei Patienten, die während der ersten Behandlung das Rauchen nicht aufgeben können oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, liegen keine Daten vor.

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

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

Besondere Patientenpopulationen

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Patientenpopulation

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX noch nicht bestätigt. Die derzeit vorliegenden Daten finden sich in Abschnitt 5.2; es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen der Raucherentwöhnung

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

Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet. Nicht alle Patienten hatten zu Beginn des Auftretens dieser Symptome aufgehört zu rauchen, und nicht alle Patienten hatten eine bekannte vorbestehende psychiatrische Erkrankung. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass sich bei Patienten, die versuchen, das Rauchen aufzugeben, eine schwere Depression entwickeln kann, und diese Patienten entsprechend beraten. CHAMPIX sollte sofort abgesetzt werden, falls Agitiertheit, eine depressive Stimmungslage oder Veränderungen im Verhalten oder Denkstörungen beobachtet werden, die den Arzt, den Patienten, seine Familie oder Betreuer beunruhigen, oder falls der Patient Suizidgedanken oder suizidales Verhalten entwickelt. Nach der Markteinführung wurde in vielen Fällen nach dem Absetzen von Vareniclin von einem Abklingen der Symptome berichtet. In einigen Fällen bestanden die Symptome jedoch auch noch weiterhin, so dass bis zum völligen Verschwinden der Symptome eine Nachbetreuung stattfinden muss.

Eine depressive Stimmungslage, selten mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein. Darüber hinaus wurde Raucherentwöhnung mit oder ohne Arzneimitteltherapie mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Kardiovaskuläre Ereignisse

In einer Studie mit Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, wurden bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse häufiger bei Patienten berichtet, die mit CHAMPIX behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarktes umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX bei Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolaren Störungen und Depressionen (Major-Depression) wurden nicht untersucht. Es sind begrenzt Daten aus einer Raucherentwöhnungsstudie mit Patienten, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoauffektiven Störung litten, verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht angebracht, weshalb sie entsprechend beraten werden sollten.

Epilepsie

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit CHAMPIX bei Epilepsie-Patienten.

Therapieabbruch

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Hautreaktionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

Alkohol: Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Vareniclin gibt es nur begrenzte klinische Daten.

Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung:

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten Daten zur Anwendung von CHAMPIX bei Schwangeren. Tierstudien haben eine Toxizität hinsichtlich der Reproduktion ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher soll CHAMPIX während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zum Einfluss von Vareniclin auf die Fertilität. Ausgehend von den Standard-Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten ergaben die nicht klinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung ist mit unterschiedlichen Symptomen verbunden. So wurden etwa dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, verringerte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit bzw. Gewichtszunahme von Patienten berichtet, die sich das Rauchen abgewöhnen wollten. Es wurde weder beim Studiendesign noch bei der Analyse der Studien mit CHAMPIX versucht, zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, und solchen, die möglicherweise auf den Nikotinentzug zurückzuführen waren.

Es wurden ungefähr 4 000 Patienten, die CHAMPIX bis zu 1 Jahr erhielten (durchschnittliche Behandlungsdauer: 84 Tage), in klinische Studien eingeschlossen. Sofern unerwünschte Ereignisse auftraten, wurden diese im Allgemeinen in der 1. Woche der Therapie beobachtet; der Schweregrad war zumeist leicht bis mäßig. Bei der Inzidenz von Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht.

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In folgender Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$ und selten $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$). Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, bei denen die Häufigkeit nicht bekannt ist, sind ebenfalls aufgeführt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organsystem	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Bronchitis, Nasopharyngitis, Sinusitis, Pilzinfektionen, Virusinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Appetitlosigkeit, verminderter Appetit, Polydipsie
Unbekannte	Hyperglykämie, Diabetes mellitus
Häufigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Panikreaktion, Dysphorie, Bradyphrenie, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Unbekannte	Suizidales Verhalten, Psychosen, Aggressivität, Verhaltensstörungen,
Häufigkeit	Somnambulismus
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Erhöhter Muskeltonus, Dysarthrie, Tremor, Koordinationsstörungen, Lethargie, Hypästhesie, Hypogeusie
Selten	Schlaganfall
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Skotom, Skleraverfärbungen, Augenschmerzen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Vorhofflimmern, Palpitationen, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen-Amplitude im EKG, erhöhte Herzfrequenz
Unbekannte	Myokardinfarkt
Häufigkeit	
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Atemwegkongestion, Heiserkeit, Pharyngolaryngealschmerzen, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, retronasaler Schleimfluss, Rhinorrhoe, Schnarchen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatemesis, Meläna, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominalschmerz, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Stuhlveränderung, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen, belegte Zunge

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich	Generalisierter Ausschlag, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrosis, nächtliche Schweißausbrüche
Unbekannte Häufigkeit	Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödeme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich	Gelenksteife, Muskelspasmen, Brustwandschmerzen, Kostochondritis
--------------	--

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich	Glykosurie, Nykturie, Polyurie
--------------	--------------------------------

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich	Menorrhagie, vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
--------------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Fieber, Kältegefühl, Asthenie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Unwohlsein, Zyste

Untersuchungen

Gelegentlich	Abnormaler Leberfunktionstest, verminderte Thrombozytenzahl, abnormales Sperma, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut, Gewichtszunahme
--------------	---

* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohorten-Beobachtungsstudie nach Markteinführung

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Arzneimittel zur Behandlung des Zentralnervensystems;
Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit
ATC-Code: N07BA03

Wirkmechanismus

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

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale $\alpha 4\beta 2$ -nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren, also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtyp ($K_i = 0,15 \text{ nM}$) als an andere Nikotinrezeptoren ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84 \text{ nM}$, $\alpha 7$ $K_i = 620 \text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\,400 \text{ nM}$) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter ($K_i > 1 \text{ }\mu\text{M}$, außer an 5-HT₃-Rezeptoren: $K_i = 350 \text{ nM}$).

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit chronischen Zigarettenrauchern (≥ 10 Zigaretten am Tag) nachgewiesen. 2 619 Patienten erhielten zweimal täglich 1 mg CHAMPIX (titriert in der 1. Woche), 669 Patienten erhielten zweimal täglich 150 mg Bupropion (auch titriert), und 684 Patienten erhielten Placebo.

Klinische Vergleichsstudien

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

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

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

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

	Studie 1 (n = 1022)		Studie 2 (n = 1023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds Ratio CHAMPIX vs. Placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds Ratio CHAMPIX vs. Bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patientenangaben zu Rauchverlangen, Entzugssymptomen und Verstärkungseffekten des Rauchens

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

Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz

In der dritten Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit CHAMPIX über 12 weitere Wochen zur Aufrechterhaltung der Abstinenz untersucht. In dieser offenen Studie erhielten die Patienten (n = 1927) zweimal täglich CHAMPIX 1 mg über 12 Wochen. Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen.

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

Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo. Die Chance einer Aufrechterhaltung der Abstinenz bis Woche 24 war nach einer Behandlung mit CHAMPIX über weitere 12 Wochen um das 2,47-Fache höher als unter Placebo (p < 0,0001). Die Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der CA wurde bis Woche 52 aufrechterhalten (Odds Ratio = 1,35; p = 0,0126).

Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

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

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

Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5

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

Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen

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

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

Personen mit leichter bis mäßiger chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CHAMPIX (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der 4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis Woche 52. Das Sicherheitsprofil von Vareniclin, einschließlich seines pulmonalen Sicherheitsprofils, war vergleichbar mit dem, welches auch bei anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wurde. Die Ergebnisse der 4W-CQR von Woche 9 bis Woche 12 und der CA von Woche 9 bis Woche 52 sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

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

Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffectiven Störung

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

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

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

In der Vareniclin-Gruppe berichteten im Vergleich zur Placebo-Gruppe mehr Probanden über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach der Einnahme der letzten Dosis). Während der aktiven Behandlungsphase war die Inzidenz von suizidbezogenen Ereignissen bei den Probanden, die Vareniclin einnahmen, ähnlich zu denen, die Placebo bekamen (11 % vs. 9,3 %). Der Anteil an Probanden mit suizidbezogenen Ereignissen blieb in der aktiven Behandlungsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase in der Vareniclin-Gruppe unverändert; in der Placebo-Gruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffectiven Störung ziehen zu können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Biotransformation: Vareniclin wird nur in geringem Maße metabolisiert und zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Nebenmetaboliten im Urin sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und Hydroxyvareniclin. Im Kreislauf bestehen 91 % des Substanzmaterials aus Vareniclin. Zirkulierende Nebenmetaboliten sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und N-Glukosylvareniclin.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Folgepackungen

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

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

Blau-weißes Tablettenbehältnis aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss und Abziehfolie aus Aluminium/Polyethylen mit 56 x 0,5-mg-Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ

Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/001

EU/1/06/360/006

EU/1/06/360/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung: 07. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellblaue, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 1.0“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CHAMPIX ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Die Patienten sollten 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

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

Zur Wirksamkeit einer weiteren Behandlung über 12 Wochen bei Patienten, die während der ersten Behandlung das Rauchen nicht aufgeben können oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, liegen keine Daten vor.

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

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

Besondere Patientenpopulationen

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Patientenpopulation

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX noch nicht bestätigt. Die derzeit vorliegenden Daten finden sich in Abschnitt 5.2; es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen der Raucherentwöhnung

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

Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet. Nicht alle Patienten hatten zu Beginn des Auftretens dieser Symptome aufgehört zu rauchen, und nicht alle Patienten hatten eine bekannte vorbestehende psychiatrische Erkrankung. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass sich bei Patienten, die versuchen, das Rauchen aufzugeben, eine schwere Depression entwickeln kann, und diese Patienten entsprechend beraten. CHAMPIX sollte sofort abgesetzt werden, falls Agitiertheit, eine depressive Stimmungslage oder Veränderungen im Verhalten oder Denkstörungen beobachtet werden, die den Arzt, den Patienten, seine Familie oder Betreuer beunruhigen, oder falls der Patient Suizidgedanken oder suizidales Verhalten entwickelt. Nach der Markteinführung wurde in vielen Fällen nach dem Absetzen von Vareniclin von einem Abklingen der Symptome berichtet. In einigen Fällen bestanden die Symptome jedoch auch noch weiterhin, so dass bis zum völligen Verschwinden der Symptome eine Nachbetreuung stattfinden muss.

Eine depressive Stimmungslage, selten mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein. Darüber hinaus wurde Raucherentwöhnung mit oder ohne Arzneimitteltherapie mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Kardiovaskuläre Ereignisse

In einer Studie mit Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, wurden bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse häufiger bei Patienten berichtet, die mit CHAMPIX behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarktes umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX bei Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolaren Störungen und Depressionen (Major-Depression) wurden nicht untersucht. Es sind begrenzt Daten aus einer Raucherentwöhnungsstudie mit Patienten, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung litten, verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht angebracht, weshalb sie entsprechend beraten werden sollten.

Epilepsie

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit CHAMPIX bei Epilepsie-Patienten.

Therapieabbruch

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Hautreaktionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

Alkohol: Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Vareniclin gibt es nur begrenzte klinische Daten.

Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung:

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten Daten zur Anwendung von CHAMPIX bei Schwangeren. Tierstudien haben eine Toxizität hinsichtlich der Reproduktion ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher soll CHAMPIX während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zum Einfluss von Vareniclin auf die Fertilität. Ausgehend von den Standard-Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten ergaben die nicht klinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung ist mit unterschiedlichen Symptomen verbunden. So wurden etwa dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, verringerte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit bzw. Gewichtszunahme von Patienten berichtet, die sich das Rauchen abgewöhnen wollten. Es wurde weder beim Studiendesign noch bei der Analyse der Studien mit CHAMPIX versucht, zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, und solchen, die möglicherweise auf den Nikotinentzug zurückzuführen waren.

Es wurden ungefähr 4 000 Patienten, die CHAMPIX bis zu 1 Jahr erhielten (durchschnittliche Behandlungsdauer: 84 Tage), in klinische Studien eingeschlossen. Sofern unerwünschte Ereignisse auftraten, wurden diese im Allgemeinen in der 1. Woche der Therapie beobachtet; der Schweregrad war zumeist leicht bis mäßig. Bei der Inzidenz von Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht.

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In folgender Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$ und selten $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$). Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, bei denen die Häufigkeit nicht bekannt ist, sind ebenfalls aufgeführt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organsystem	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Bronchitis, Nasopharyngitis, Sinusitis, Pilzinfektionen, Virusinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Appetitlosigkeit, verminderter Appetit, Polydipsie
Unbekannte	Hyperglykämie, Diabetes mellitus
Häufigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Panikreaktion, Dysphorie, Bradyphrenie, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Unbekannte	Suizidales Verhalten, Psychosen, Aggressivität, Verhaltensstörungen,
Häufigkeit	Somnambulismus
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Erhöhter Muskeltonus, Dysarthrie, Tremor, Koordinationsstörungen, Lethargie, Hypästhesie, Hypogeusie
Selten	Schlaganfall
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Skotom, Skleraverfärbungen, Augenschmerzen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Vorhofflimmern, Palpitationen, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen-Amplitude im EKG, erhöhte Herzfrequenz
Unbekannte	Myokardinfarkt
Häufigkeit	
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Atemwegkongestion, Heiserkeit, Pharyngolaryngealschmerzen, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, retronasaler Schleimfluss, Rhinorrhoe, Schnarchen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatemesis, Meläna, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominalschmerz, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Stuhlveränderung, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen, belegte Zunge

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich	Generalisierter Ausschlag, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrosis, nächtliche Schweißausbrüche
Unbekannte Häufigkeit	Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich	Gelenksteife, Muskelspasmen, Brustwand Schmerzen, Kostochondritis
--------------	---

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich	Glykosurie, Nykturie, Polyurie
--------------	--------------------------------

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich	Menorrhagie, vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
--------------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Fieber, Kältegefühl, Asthenie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Unwohlsein, Zyste

Untersuchungen

Gelegentlich	Abnormaler Leberfunktionstest, verminderte Thrombozytenzahl, abnormales Sperma, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut, Gewichtszunahme
--------------	---

* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohorten-Beobachtungsstudie nach Markteinführung

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Arzneimittel zur Behandlung des Zentralnervensystems;
Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit
ATC-Code: N07BA03

Wirkmechanismus

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

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale $\alpha 4\beta 2$ -nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren, also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtyp ($K_i = 0,15 \text{ nM}$) als an andere Nikotinrezeptoren ($\alpha 3\beta 4 \text{ } K_i = 84 \text{ nM}$, $\alpha 7 \text{ } K_i = 620 \text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta \text{ } K_i = 3\,400 \text{ nM}$) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter ($K_i > 1 \text{ }\mu\text{M}$, außer an 5-HT₃-Rezeptoren: $K_i = 350 \text{ nM}$).

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit chronischen Zigarettenrauchern (≥ 10 Zigaretten am Tag) nachgewiesen. 2 619 Patienten erhielten zweimal täglich 1 mg CHAMPIX (titriert in der 1. Woche), 669 Patienten erhielten zweimal täglich 150 mg Bupropion (auch titriert), und 684 Patienten erhielten Placebo.

Klinische Vergleichsstudien

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

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

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

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

	Studie 1 (n = 1022)		Studie 2 (n = 1023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds Ratio CHAMPIX vs. Placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds Ratio CHAMPIX vs. Bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patientenangaben zu Rauchverlangen, Entzugssymptomen und Verstärkungseffekten des Rauchens

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

Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz

In der dritten Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit CHAMPIX über 12 weitere Wochen zur Aufrechterhaltung der Abstinenz untersucht. In dieser offenen Studie erhielten die Patienten (n = 1927) zweimal täglich CHAMPIX 1 mg über 12 Wochen. Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen.

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

Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo. Die Chance einer Aufrechterhaltung der Abstinenz bis Woche 24 war nach einer Behandlung mit CHAMPIX über weitere 12 Wochen um das 2,47-Fache höher als unter Placebo (p < 0,0001). Die Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der CA wurde bis Woche 52 aufrechterhalten (Odds Ratio = 1,35; p = 0,0126).

Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

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

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

Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5

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

Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen

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

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

Personen mit leichter bis mäßiger chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CHAMPIX (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der 4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis Woche 52. Das Sicherheitsprofil von Vareniclin, einschließlich seines pulmonalen Sicherheitsprofils, war vergleichbar mit dem, welches auch bei anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wurde. Die Ergebnisse der 4W CQR von Woche 9 bis Woche 12 und der CA von Woche 9 bis Woche 52 sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

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

Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffectiven Störung

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

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

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

In der Vareniclin-Gruppe berichteten im Vergleich zur Placebo-Gruppe mehr Probanden über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach der Einnahme der letzten Dosis). Während der aktiven Behandlungsphase war die Inzidenz von suizidbezogenen Ereignissen bei den Probanden, die Vareniclin einnahmen, ähnlich zu denen, die Placebo bekamen (11 % vs. 9,3 %). Der Anteil an Probanden mit suizidbezogenen Ereignissen blieb in der aktiven Behandlungsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase in der Vareniclin-Gruppe unverändert; in der Placebo-Gruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffectiven Störung ziehen zu können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Biotransformation: Vareniclin wird nur in geringem Maße metabolisiert und zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Nebenmetaboliten im Urin sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und Hydroxyvareniclin. Im Kreislauf bestehen 91 % des Substanzmaterials aus Vareniclin. Zirkulierende Nebenmetaboliten sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und N-Glukosylvareniclin.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Folgepackungen

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

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

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

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

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

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

Blau-weißes Tablettenbehältnis aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss und Abziehfolie aus Aluminium/Polyethylen mit 56 x 1-mg-Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2006
Datum der letzten Verlängerung: 07. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

0,5-mg-Filmtablette: Weiße, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 0.5“ auf der anderen Seite.

1-mg-Filmtablette: Hellblaue, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „CHX 1.0“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CHAMPIX ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Die Patienten sollten 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

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

Zur Wirksamkeit einer weiteren Behandlung über 12 Wochen bei Patienten, die während der ersten Behandlung das Rauchen nicht aufgeben können oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, liegen keine Daten vor.

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

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

Besondere Patientenpopulationen

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Patientenpopulation

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX noch nicht bestätigt. Die derzeit vorliegenden Daten finden sich in Abschnitt 5.2; es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen der Raucherentwöhnung

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

Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet. Nicht alle Patienten hatten zu Beginn des Auftretens dieser Symptome aufgehört zu rauchen, und nicht alle Patienten hatten eine bekannte vorbestehende psychiatrische Erkrankung. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass sich bei Patienten, die versuchen, das Rauchen aufzugeben, eine schwere Depression entwickeln kann, und diese Patienten entsprechend beraten. CHAMPIX sollte sofort abgesetzt werden, falls Agitiertheit, eine depressive Stimmungslage oder Veränderungen im Verhalten oder Denkstörungen beobachtet werden, die den Arzt, den Patienten, seine Familie oder Betreuer beunruhigen, oder falls der Patient Suizidgedanken oder suizidales Verhalten entwickelt. Nach der Markteinführung wurde in vielen Fällen nach dem Absetzen von Vareniclin von einem Abklingen der Symptome berichtet. In einigen Fällen bestanden die Symptome jedoch auch noch weiterhin, so dass bis zum völligen Verschwinden der Symptome eine Nachbetreuung stattfinden muss.

Eine depressive Stimmungslage, selten mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein. Darüber hinaus wurde Raucherentwöhnung mit oder ohne Arzneimitteltherapie mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Kardiovaskuläre Ereignisse

In einer Studie mit Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, wurden bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse häufiger bei Patienten berichtet, die mit CHAMPIX behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarktes umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CHAMPIX bei Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolaren Störungen und Depressionen (Major-Depression) wurden nicht untersucht. Es sind begrenzt Daten aus einer Raucherentwöhnungsstudie mit Patienten, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung litten, verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht angebracht, weshalb sie entsprechend beraten werden sollten.

Epilepsie

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit CHAMPIX bei Epilepsie-Patienten.

Therapieabbruch

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Hautreaktionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

Alkohol: Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Vareniclin gibt es nur begrenzte klinische Daten.

Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung:

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten Daten zur Anwendung von CHAMPIX bei Schwangeren. Tierstudien haben eine Toxizität hinsichtlich der Reproduktion ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher soll CHAMPIX während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zum Einfluss von Vareniclin auf die Fertilität. Ausgehend von den Standard-Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten ergaben die nicht klinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung ist mit unterschiedlichen Symptomen verbunden. So wurden etwa dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, verringerte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit bzw. Gewichtszunahme von Patienten berichtet, die sich das Rauchen abgewöhnen wollten. Es wurde weder beim Studiendesign noch bei der Analyse der Studien mit CHAMPIX versucht, zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, und solchen, die möglicherweise auf den Nikotinentzug zurückzuführen waren.

Es wurden ungefähr 4 000 Patienten, die CHAMPIX bis zu 1 Jahr erhielten (durchschnittliche Behandlungsdauer: 84 Tage), in klinische Studien eingeschlossen. Sofern unerwünschte Ereignisse auftraten, wurden diese im Allgemeinen in der 1. Woche der Therapie beobachtet; der Schweregrad war zumeist leicht bis mäßig. Bei der Inzidenz von Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht.

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In folgender Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$ und selten $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$). Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, bei denen die Häufigkeit nicht bekannt ist, sind ebenfalls aufgeführt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organsystem	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Bronchitis, Nasopharyngitis, Sinusitis, Pilzinfektionen, Virusinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Appetitlosigkeit, verminderter Appetit, Polydipsie
Unbekannte Häufigkeit	Hyperglykämie, Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Panikreaktion, Dysphorie, Bradyphrenie, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Unbekannte Häufigkeit	Suizidales Verhalten, Psychosen, Aggressivität, Verhaltensstörungen, Somnambulismus
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Erhöhter Muskeltonus, Dysarthrie, Tremor, Koordinationsstörungen, Lethargie, Hypästhesie, Hypogeusie
Selten	Schlaganfall
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Skotom, Skleraverfärbungen, Augenschmerzen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Vorhofflimmern, Palpitationen, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen-Amplitude im EKG, erhöhte Herzfrequenz
Unbekannte Häufigkeit	Myokardinfarkt

Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Atemwegkongestion, Heiserkeit, Pharyngolaryngealschmerzen, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, retronasaler Schleimfluss, Rhinorrhoe, Schnarchen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatemesis, Meläna, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominalschmerz, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Stuhlveränderung, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen, belegte Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Generalisierter Ausschlag, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrosis, nächtliche Schweißausbrüche
Unbekannte Häufigkeit	Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Gelenksteife, Muskelspasmen, Brustwandschmerzen, Kostochondritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Glykosurie, Nykturie, Polyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Menorrhagie, vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Fieber, Kältegefühl, Asthenie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Unwohlsein, Zyste
Untersuchungen	
Gelegentlich	Abnormaler Leberfunktionstest, verminderte Thrombozytenzahl, abnormales Sperma, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut, Gewichtszunahme

* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohorten-Beobachtungsstudie nach Markteinführung

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Arzneimittel zur Behandlung des Zentralnervensystems;
Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit
ATC-Code: N07BA03

Wirkmechanismus

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

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

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale $\alpha 4\beta 2$ -nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtyp ($K_i = 0,15 \text{ nM}$) als an andere Nikotinrezeptoren ($\alpha 3\beta 4 \text{ } K_i = 84 \text{ nM}$, $\alpha 7 \text{ } K_i = 620 \text{ nM}$, $\alpha 1\beta\gamma\delta \text{ } K_i = 3\,400 \text{ nM}$) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter ($K_i > 1 \text{ }\mu\text{M}$, außer an 5-HT₃-Rezeptoren: $K_i = 350 \text{ nM}$).

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit chronischen Zigarettenrauchern (≥ 10 Zigaretten am Tag) nachgewiesen. 2 619 Patienten erhielten zweimal täglich 1 mg CHAMPIX (titriert in der 1. Woche), 669 Patienten erhielten zweimal täglich 150 mg Bupropion (auch titriert), und 684 Patienten erhielten Placebo.

Klinische Vergleichsstudien

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

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

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

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

	Studie 1 (n = 1022)		Studie 2 (n = 1023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds Ratio CHAMPIX vs. Placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds Ratio CHAMPIX vs. Bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Patientenangaben zu Rauchverlangen, Entzugssymptomen und Verstärkungseffekten des Rauchens

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

Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz

In der dritten Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit CHAMPIX über 12 weitere Wochen zur Aufrechterhaltung der Abstinenz untersucht. In dieser offenen Studie erhielten die Patienten (n = 1927) zweimal täglich CHAMPIX 1 mg über 12 Wochen. Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder CHAMPIX (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen.

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

Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo. Die Chance einer Aufrechterhaltung der Abstinenz bis Woche 24 war nach einer Behandlung mit CHAMPIX über weitere 12 Wochen um das 2,47-Fache höher als unter Placebo (p < 0,0001). Die Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der CA wurde bis Woche 52 aufrechterhalten (Odds-Ratio = 1,35; p = 0,0126).

Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

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

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

Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5

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

Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen

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

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

Personen mit leichter bis mäßiger chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CHAMPIX (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte Rate der 4-wöchigen Abstinenz (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Ein bedeutender sekundärer Endpunkt war die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis Woche 52. Das Sicherheitsprofil von Vareniclin, einschließlich seines pulmonalen Sicherheitsprofils, war vergleichbar mit dem, welches auch bei anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wurde. Die Ergebnisse der 4W CQR von Woche 9 bis Woche 12 und der CA von Woche 9 bis Woche 52 sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

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

Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffectiven Störung

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

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

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

In der Vareniclin-Gruppe berichteten im Vergleich zur Placebo-Gruppe mehr Probanden über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach der Einnahme der letzten Dosis). Während der aktiven Behandlungsphase war die Inzidenz von suizidbezogenen Ereignissen bei den Probanden, die Vareniclin einnahmen, ähnlich zu denen, die Placebo bekamen (11 % vs. 9,3 %). Der Anteil an Probanden mit suizidbezogenen Ereignissen blieb in der aktiven Behandlungsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase in der Vareniclin-Gruppe unverändert; in der Placebo-Gruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffectiven Störung ziehen zu können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Biotransformation: Vareniclin wird nur in geringem Maße metabolisiert und zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Nebenmetaboliten im Urin sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und Hydroxyvareniclin. Im Kreislauf bestehen 91 % des Substanzmaterials aus Vareniclin. Zirkulierende Nebenmetaboliten sind unter anderem Vareniclin-N-Carbamoylglukuronid und N-Glukosylvareniclin.

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

Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Maß als Nikotin. In klinischen Studien am Menschen zeigte Vareniclin ein geringes Missbrauchspotenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Mikrokristalline Cellulose

Calciumhydrogenphosphat

Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

0,5-mg-Tablette

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Triacetin

1-mg-Tablette

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Starterpackungen

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

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

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

28 x 1-mg-Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Starterpackungen: EU/1/06/360/003, EU/1/06/360/008, EU/1/06/360/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung: 07. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
(SIND)**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass, bevor und während das Produkt vermarktet wird, das Pharmakovigilanzsystem, wie es in Modul 1.8.1. des Zulassungsantrags beschrieben ist, eingerichtet und funktionsfähig ist.

Risikomanagement-Plan

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, die Studien und zusätzlichen Maßnahmen zur Pharmakovigilanz, wie sie im Risikomanagement-Plan im Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags beschrieben sind, durchzuführen. Dies gilt auch für alle weiteren Aktualisierungen des Risikomanagement-Plans, die vom CHMP genehmigt werden.

Entsprechend der „CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use“ muss der aktualisierte Risikomanagement-Plan gleichzeitig mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR) eingereicht werden.

Darüber hinaus muss ein aktualisierter Risikomanagement-Plan eingereicht werden,

- wenn neue Informationen bekannt werden, die die derzeitigen Sicherheitsdaten, den Pharmakovigilanzplan oder die Maßnahmen zur Risikominimierung beeinflussen können,
- innerhalb von 60 Tagen nachdem ein wichtiger Meilenstein der Pharmakovigilanz oder der Maßnahmen zur Risikominimierung erreicht wurde,
- auf Anforderung der EMA.

PSURs

Der Zulassungsinhaber wird jährliche PSURs einreichen, es sei denn, der CHMP entscheidet etwas anderes.

Um Bedenken hinsichtlich neuropsychiatrischer Veränderungen (Ereignisse im Zusammenhang mit Selbsttötung und aggressives Verhalten/Gewalt) bei der Anwendung von CHAMPIX zu entsprechen, sollte der Zulassungsinhaber Folgendes bereitstellen:

- Eine Gesamtübersicht der psychiatrischen Ereignisse aus den gepoolten Daten der klinischen Studien A3051072, A3051115, A3051095, A3051122 und A3051139 einschließlich Berücksichtigung und Abschätzung des Risikos von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Selbsttötung. Dies sollte insbesondere eine Analyse von aggressivem Verhalten/Gewalt beinhalten. Die Einreichung soll spätestens Ende 2013 erfolgen.
- Einreichung der Ergebnisse der Studie A3051123 (*Large scale study in psychiatric patients or patients with a history of psychiatric disorder*) entsprechend einem abgestimmten Protokoll. Die Einreichung soll spätestens Ende April 2017 erfolgen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

2-Wochen-Starterpackung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg und 1 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

BEGINNEN SIE AM TAG 1

Der Tag, an dem ich mit dem Rauchen aufhöre, muss zwischen Tag 8 und Tag 14 liegen.

Ich höre am _____ auf zu rauchen.

Woche 1

Woche 2

Zahlen 1 bis 14

Sonne als Symbol

Mond als Symbol

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

BITTE VERPACKUNG UNVERSEHRT LASSEN.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4-Wochen-Starterpackung mit
11 x 0,5 mg Filmtabletten
und
42 x 1 mg Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

BEGINNEN SIE AM TAG 1

Der Tag, an dem ich mit dem Rauchen aufhöre, muss zwischen Tag 8 und Tag 14 liegen.

Ich höre am _____ auf zu rauchen.

Woche 1
Woche 2
Woche 3
Woche 4

Zahlen 1 bis 28
Sonne als Symbol
Mond als Symbol

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST
--

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

BITTE VERPACKUNG UNVERSEHRT LASSEN.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE
--

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
--

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Folgepackung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

Zahlen 1 bis 14

Zahlen 1 bis 28

Sonne als Symbol

Mond als Symbol

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

BITTE VERPACKUNG UNVERSEHRT LASSEN.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

CHAMPIX 1 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Folgepackung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

Zahlen 1 bis 14

Zahlen 1 bis 28

Sonne als Symbol

Mond als Symbol

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

BITTE VERPACKUNG UNVERSEHRT LASSEN.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

CHAMPIX 0,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Starterpackung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg und 1 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung mit 11 x 0,5 mg Vareniclin-Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Sonne als Symbol
Mond als Symbol

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Sonne als Symbol
Mond als Symbol

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Folgepackung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
112 Filmtabletten
140 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

CHAMPIX 1 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung mit 14 x 1 mg Vareniclin-Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg
Vareniclin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des Zulassungsinhabers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Sonne als Symbol
Mond als Symbol

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

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

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

CHAMPIX 1 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

1 Tablette enthält 1 mg Vareniclin (als Tartrat).

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

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

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

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

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten
Vareniclin

2. WIRKSTOFF

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

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

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht verwenden, wenn die Packung bereits geöffnet war.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/360/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten
CHAMPIX 1 mg Filmtabletten

Vareniclin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

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

1. WAS IST CHAMPIX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

CHAMPIX ist ein Arzneimittel, das erwachsenen Personen helfen soll, mit dem Rauchen aufzuhören.

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

Es wird zwar empfohlen, nach dem Datum, das Sie für das Aufhören festgelegt haben, nicht mehr zu rauchen; falls Sie es aber dennoch tun, kann CHAMPIX auch den Genuss vermindern, den Sie beim Rauchen von Zigaretten verspüren. (Das Datum, um mit dem Rauchen aufzuhören, ist ein Tag in der 2. Behandlungswoche, siehe Abschnitt 3.)

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CHAMPIX BEACHTEN?

CHAMPIX darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Vareniclintartrat oder einen der sonstigen Bestandteile von CHAMPIX sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CHAMPIX ist erforderlich

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

Auswirkungen der Raucherentwöhnung

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

Bei einigen Personen war die Raucherentwöhnung - mit oder ohne Behandlung - mit einem höheren Risiko für Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Depression oder Angstzuständen verbunden. Raucherentwöhnung kann mit einer Verschlechterung von psychischen Erkrankungen verbunden sein. Wenn Sie psychische Erkrankungen in der Vorgeschichte haben, sprechen Sie darüber mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Eine depressive Stimmungslage kann während der Raucherentwöhnung mit oder ohne Behandlung auftreten. Bei Patienten, die versuchten, das Rauchen aufzugeben, wurde über Depressionen, selten mit Selbstmordgedanken und Selbstmordversuch, berichtet. Auch bei dem Versuch, das Rauchen mit CHAMPIX aufzugeben, wurden diese Symptome beobachtet. Wenn diese Symptome fortbestehen, nachdem Sie die Einnahme von CHAMPIX beendet haben, sollte Ihr Arzt Sie weiter engmaschig überwachen, bis Sie sich wieder besser fühlen.

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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

Bei Beendigung der Behandlung mit CHAMPIX

Wenn Sie die Einnahme von CHAMPIX beenden, kann dies vorübergehend zu erhöhter Reizbarkeit, Verlangen zu rauchen, Depressionen und/oder Schlafstörungen führen. Ihr Arzt kann die Dosis von CHAMPIX am Ende der Therapie schrittweise verringern.

Bei Einnahme anderer Arzneimittel

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

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

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

Anwendung von CHAMPIX mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung

Die Sicherheit und der Nutzen der Anwendung von CHAMPIX zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Raucherentwöhnung sind nicht untersucht worden. Eine Kombination von CHAMPIX mit anderen Arzneimitteln zur Raucherentwöhnung wird daher nicht empfohlen.

Die Anwendung von CHAMPIX bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Verträglichkeit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Bei Einnahme von CHAMPIX zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

CHAMPIX kann mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollen CHAMPIX in der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Wenn Sie eine Behandlung mit CHAMPIX beginnen wollen, sollte die Behandlung zeitlich so gelegt werden, dass sie vor Beginn einer Schwangerschaft abgeschlossen ist.

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

3. WIE IST CHAMPIX EINZUNEHMEN?

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

Nehmen Sie CHAMPIX immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

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

CHAMPIX Filmtabletten sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

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

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

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

Woche 3 bis 12	
Tag 15 bis zum Ende der Behandlung	Ab Tag 15 bis zum Ende der Behandlung sollten Sie weiterhin zweimal täglich eine hellblaue CHAMPIX 1 mg Filmtablette einnehmen, einmal morgens und einmal abends, immer etwa zur gleichen Tageszeit.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, sollten Sie vor der Einnahme von CHAMPIX mit Ihrem Arzt sprechen. Sie benötigen möglicherweise eine geringere Dosis.

Sollten bei Ihnen unerträgliche Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt die Dosis vorübergehend oder dauerhaft auf zweimal täglich 0,5 mg verringern.

Wenn Sie nach 12 Wochen Behandlung mit dem Rauchen aufgehört haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine weitere Behandlung mit zweimal täglich CHAMPIX 1 mg Filmtabletten über 12 Wochen empfehlen.

Bei Therapien zur Raucherentwöhnung kann das Risiko, mit dem Rauchen wieder anzufangen unmittelbar nach Therapieende erhöht sein. Ihr Arzt kann die Dosis von CHAMPIX am Ende der Therapie schrittweise verringern.

Wenn Sie eine größere Menge von CHAMPIX eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr CHAMPIX eingenommen haben, als Ihr Arzt verschrieben hat, müssen Sie sofort ärztlichen Rat einholen oder die Notfallambulanz des nächsten Krankenhauses aufsuchen. Nehmen Sie bitte die Packung mit Ihren Tabletten mit.

Wenn Sie die Einnahme von CHAMPIX vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Es ist wichtig, dass Sie CHAMPIX regelmäßig immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Ihnen dies auffällt. Wenn schon fast der Zeitpunkt für die nächste Dosis gekommen ist, nehmen Sie die Tablette, die Sie vergessen haben, nicht mehr ein.

Wenn Sie die Einnahme von CHAMPIX abbrechen

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich Ihre Chancen, mit dem Rauchen aufzuhören, erhöhen, wenn Sie wie oben beschrieben alle Dosen Ihres Arzneimittels zur richtigen Zeit einnehmen und die empfohlene Behandlungsdauer einhalten. Deshalb ist es wichtig, dass Sie CHAMPIX nach den Anweisungen in der obenstehenden Tabelle einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung zu beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Bei Aufgabe des Rauchens können verschiedene Symptome auftreten, unabhängig, ob dies mit oder ohne medikamentöse Behandlung erfolgt. Diese können Stimmungsschwankungen (wie Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Frustration oder Ängstlichkeit), Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, verlangsamte Herzfrequenz und verstärkter Appetit oder Gewichtszunahme einschließen.

Wie alle Arzneimittel kann CHAMPIX Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie CHAMPIX einnehmen und Unruhe, eine depressive Stimmungslage, Veränderungen im Verhalten oder Selbstmordgedanken entwickeln, beenden Sie Ihre Behandlung und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

- Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 Person von 10 auftreten können, sind:
 - Kopfschmerzen, Schlafstörungen, abnorme Träume
 - Übelkeit
- Häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 Person von 100 auftreten können, sind:
 - Gesteigerter Appetit, Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit
 - Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindelgefühl
 - Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Völlegefühl, Magenbeschwerden, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Gelegentliche Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 Person von 1 000 auftreten können, sind:
 - Infektion des Brustraums, Brustkorbbeschwerden oder -schmerzen, Entzündung der Nebenhöhlen
 - Fieber, Kältegefühl, Schwächegefühl oder Unwohlsein, Virusinfektionen, Kurzatmigkeit, Husten, Heiserkeit, Rachenschmerzen und -reizung, verstopfte Nebenhöhlen, laufende Nase, Schnarchen
 - Appetitlosigkeit, Durstgefühl, Gewichtszunahme
 - Depressionen, Angstzustände, Halluzinationen
 - Panikgefühl, Denkschwierigkeiten, Stimmungsschwankungen
 - Zittern, Koordinationsschwierigkeiten, Sprachschwierigkeiten, verringerte Berührungsempfindlichkeit, erhöhte Muskelspannung, Unruhe
 - Herzrhythmusstörungen, erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz
 - Sehstörungen, Verfärbung der Augäpfel, Augenschmerzen, erweiterte Pupillen, Kurzsichtigkeit, Lichtempfindlichkeit, tränende Augen
 - Ohrenklingeln
 - Bluterbrechen, gereizter Magen und Sodbrennen, Bauchschmerzen, abnormaler Stuhl, rotes Blut im Stuhl, Aufstoßen, Mundgeschwüre, Zahnfleischschmerzen, belegte Zunge
 - Hautausschlag, Zyste, Pilzinfektionen, Hautrötungen, Juckreiz, Akne, vermehrtes Schwitzen
 - Schmerzen in der Brustwand und in den Rippen, steife Gelenke, Muskelkrämpfe
 - Glukose im Urin, erhöhtes Urinvolumen und häufigeres Wasserlassen
 - Stärkere Regelblutung, vaginaler Ausfluss, Veränderung des sexuellen Verlangens und der Sexualfunktion
- Seltene Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 Person von 1 000 auftreten können, sind:
 - Schlaganfall

Weitere Nebenwirkungen sind bei einer kleinen Anzahl von Personen, die versuchten, mit CHAMPIX das Rauchen aufzugeben, aufgetreten, aber ihre genaue Häufigkeit ist nicht bekannt: Herzinfarkt, Änderung des Denkens oder Verhaltens (z. B. Aggressivität und Verhaltensstörung), Selbstmordgedanken, Diabetes, ein hoher Blutzuckerspiegel und Schlafwandeln. Darüber hinaus wurde auch über schwerwiegende allergische Reaktionen wie etwa Angioödem (Gesichtsschwellung, Schwellungen im Mund oder Hals) und über Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme [eine Art Hautausschlag] und Stevens-Johnson-Syndrom [eine schwere Erkrankung mit Bläschenbildung der Haut, im Mund, dem Augenbereich oder den Genitalien]) berichtet. Wenn sich bei Ihnen eine Gesichtsschwellung oder Schwellungen im Mund oder Hals entwickeln oder wenn sich Ihre Haut abschält oder es zu einer Bläschenbildung kommt, müssen Sie die Einnahme von CHAMPIX beenden und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST CHAMPIX AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was CHAMPIX enthält

- Der Wirkstoff ist 0,5 mg Vareniclin bzw. 1 mg Vareniclin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern - CHAMPIX 0,5 mg und 1 mg Filmtabletten:
Mikrokristalline Cellulose Calciumhydrogenphosphat Croscarmellose-Natrium Hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug - CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten:
Hypromellose Titandioxid (E171) Macrogol Triacetin

Filmüberzug - CHAMPIX 1 mg Filmtabletten:
Hypromellose Titandioxid (E171) Macrogol Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132) Triacetin

Wie CHAMPIX 0,5 mg und 1 mg Filmtabletten aussehen und Inhalt der Packung

- CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten sind weiße, kapselförmige Filmtabletten mit „Pfizer“ und „CHX 0.5“ beschriftet.
- CHAMPIX 1 mg Filmtabletten sind hellblaue, kapselförmige Filmtabletten mit „Pfizer“ und „CHX 1.0“ beschriftet.

Folgende Packungsgrößen von CHAMPIX sind erhältlich:

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

- Eine Starterpackung mit 2 Blisterpackungen: 1 durchsichtige Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten und 1 durchsichtige Blisterpackung mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Starterpackung mit 2 Blisterpackungen: 1 durchsichtige Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5 mg und 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten und 1 durchsichtige Blisterpackung mit 28 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 28 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 28 CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten in einer Blisterkarte
- Eine Starterpackung mit 2 Blisterpackungen: 1 durchsichtige Blisterpackung mit 11 CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten und 1 durchsichtige Blisterpackung mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 2 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 4 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 8 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine Folgepackung mit 10 durchsichtigen Blisterpackungen mit 14 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine versiegelte, blau-weiße HDPE-Flasche mit einem kindersicheren Schraubverschluss mit 56 CHAMPIX 1 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel
- Eine versiegelte, blau-weiße HDPE-Flasche mit einem kindersicheren Schraubverschluss mit 56 CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten in einer Faltschachtel

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: + 420 283 004 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21220174

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: + 31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: + 30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD
Τηλ: + 35 722 818 087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

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

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im.

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