



CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CHAMPIX® 0,5 mg Filmtabletten
CHAMPIX® 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

1-mg-Filmtabletten: 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 und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

Die Patienten sollten über 12 Wochen mit CHAMPIX behandelt werden.

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

Bei Patienten, die das Rauchen nicht abrupt aufgeben können oder wollen, kann ein schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung mit CHAMPIX in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten das Rauchen während der ersten 12 Wochen

der Behandlung reduzieren und nach dem Ende dieser Behandlungsdauer ganz aufgeben. Die Patienten sollten danach weitere 12 Wochen CHAMPIX einnehmen, sodass insgesamt 24 Behandlungswochen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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 Dosierung von CHAMPIX einmal täglich 1 mg. Die Behandlung sollte mit einmal täglich 0,5 mg über die ersten 3 Tage begonnen und dann auf einmal täglich 1 mg gesteigert werden. Aufgrund ungenügender klinischer Erfahrung mit CHAMPIX bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Behandlung dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Dosierung bei älteren 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.

Kinder und Jugendliche

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

rungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen der Raucherentwöhnung

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

Neuropsychiatrische Symptome

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Hilfe von CHAMPIX das Rauchen aufgeben wollten, über Verhaltensänderungen, Denkstörungen, Angstzustände, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Depressionen, suizidales Verhalten sowie Suizidgedanken und -versuche berichtet. 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, sodass 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 Arzneimittelterapie mit einer Verschlechterung von psychiatrischen Grunderkrankungen (z. B. Depressionen) in Verbindung gebracht.

Nach dem Auftreten der ersten Fälle von schweren neuropsychiatrischen Ereignissen wurden Analysen von gepoolten Daten aus klinischen Studien sowie von unabhän-

CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten



gigen Beobachtungsdaten durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese

Aus Raucherentwöhnungsstudien mit CHAMPIX liegen Daten zu Patienten mit Major Depression und begrenzte Daten zu Patienten, die an einer stabilen Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung litten, vor (siehe Abschnitt 5.1). Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorerkrankung Vorsicht angebracht, weshalb sie entsprechend beraten werden sollten.

Krampfanfälle

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

Therapieabbruch

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

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). Eine Metaanalyse 15 klinischer Studien zeigte gleiche Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.1). Die Studie zur Raucherentwöhnung von Patienten, die an einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung litten, war in diese Analyse mit eingeschlossen. Patienten sollten unter der CHAMPIX-Therapie angewiesen werden, ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde kardiovaskuläre Symptome zu informieren und bei Zeichen und Symptomen eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Hautreaktionen

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen weiterhin Berichte über sel-

tene, 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 mit Vareniclin unterbleiben.

Digoxin

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

Warfarin

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

Alkohol

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

Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung

Bupropion:

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

Nikotinersatztherapie (NET):

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 wer-



CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten

den, kein Auto zu fahren, keine komplexen Maschinen zu bedienen bzw. keine anderen 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 Dosierung von zweimal täglich 1 mg nach einer initialen Titrationsphase erhielten, war das häufigste unerwünschte Ereignis Übelkeit (28,6 %). In der Mehrzahl der Fälle trat die Übelkeit in der Anfangsphase der Behandlung auf, war leicht bis mäßig und führte selten zum Abbruch der Behandlung.

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 $\geq 1/100$, $< 1/10$; Gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Auswertung der Daten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien vor der Markteinführung. Sie wurden basierend auf den zusammengefassten Daten aus 18 placebokontrollierten Studien vor und nach der Markteinführung aktualisiert, in denen ca. 5.000 Patienten mit Vareniclin behandelt wurden. Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, bei denen die Häufigkeit nicht bekannt ist, sind eben-

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

CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten



Organsystem	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelspasmen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend
Selten	Gelenksteife, Kostochondritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Pollakisurie, Nykturie
Selten	Glykosurie, Polyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Menorrhagie
Selten	vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Asthenie, Unwohlsein
Selten	Kältegefühl, Zyste
Untersuchungen	
Häufig	abnormer Leberfunktionstest
Selten	abnorme Samenanalyse, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut

* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohortenbeobachtungsstudie nach Markteinführung

falls aufgeführt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Erfahrun-

gen 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 $\alpha_4\beta_2$ -nikotineren Acetylcholinrezeptoren, wo es als partieller Agonist wirkt – d. h. als Substanz, die sowohl agonistische (mit geringerer intrinsischer Wirkung als Nikotin) als auch in Gegenwart von Nikotin antagonistische Wirkungen zeigt.

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale $\alpha_4\beta_2$ -nikotineren 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 ($K_i = 0,15$ nM) als an andere Nikotinrezeptoren ($\alpha_3\beta_4$ $K_i = 84$ nM, α_7 $K_i = 620$ nM, $\alpha_3\beta_5$ $K_i = 3.400$ nM) bzw. an nicht nikotineren Rezeptoren und Transporter ($K_i > 1$ μ M, außer an 5-HT₃-Rezeptoren: $K_i = 350$ nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit von CHAMPIX bei der Raucherentwöhnung beruht auf der Wirkung von Vareniclin als partieller Agonist am $\alpha_4\beta_2$ -Nikotinrezeptor, wo die Bindung einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern (agonistische Wirkung), während gleichzeitig eine Reduktion des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird, und zwar durch eine Blockade der Bindung von Nikotin an $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren (antagonistische Wirkung).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Klinische Vergleichsstudien

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

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

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

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

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 Entzugssymp-



CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten

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

Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden

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

* CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden

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

* CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

tome und Verstärkungseffekte des Rauchens wurden in der behandlungsfreien Langzeit-Nachbeobachtungsphase nicht untersucht.

Studie zur Aufrechterhaltung der Abstinenz

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

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

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

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

Flexibler Zeitpunkt für den Rauchstopp zwischen Woche 1 und 5

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

Studie zur erneuten Behandlung von Probanden mit CHAMPIX

CHAMPIX wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 494 Probanden untersucht, die zuvor einen Versuch unternommen hatten, mit CHAMPIX das

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

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

Schrittweises Vorgehen bei der Raucherentwöhnung

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

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

Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen

CHAMPIX wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten untersucht, die an einer seit mehr als 2 Monaten diagnostizierten stabilen kardiovaskulären Erkrankung (andere als oder zusätzlich zu Bluthochdruck) litten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder zweimal täglich CHAMPIX 1 mg (n = 353) oder Placebo (n = 350) für die Dauer von 12 Wochen, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen. Die Rate der 4-wö-

CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten



Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit CHAMPIX oder Placebo behandelten Probanden

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

* CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

chigen Abstinenz (4W-CQR) betrug für Vareniclin und Placebo 47,3 % bzw. 14,3 %, und die Rate der kontinuierlichen Abstinenz (CA) von Woche 9 bis 52 betrug 19,8 % (Vareniclin) vs. 7,4 % (Placebo).

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

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

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

plus 30 Tage ebenfalls zu einer geringen Anzahl an MACE-Ereignissen (CHAMPIX: 13 [0,31 %]; Placebo: 6 [0,21 %]).

Die Metaanalyse zeigt, dass die Einnahme von CHAMPIX bei Patienten während der Behandlung zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 2,83 (95%-KI: 0,76 bis 10,55; p = 0,12) führt, und im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage zu einem Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis von 1,95 (95%-KI: 0,79 bis 4,82; p = 0,15). Dies entspricht einem geschätzten Anstieg von 6,5 MACE-Ereignissen bzw. 6,3 MACE-Ereignissen je 1.000 Patientenjahre, entsprechend der Exposition. Das Hazard-Ratio für ein MACE-Ereignis war bei rauchenden Patienten mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor höher als bei rauchenden Patienten ohne einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die Raten für die Gesamtmortalität beliebiger Ursache (CHAMPIX: 6 [0,14 %]; Placebo: 7 [0,25 %]) und für die kardiovaskuläre Mortalität (CHAMPIX: 2 [0,05 %]; Placebo: 2 [0,07 %]) waren in den CHAMPIX-Studienarmen und den Placebo-Armen der Metaanalyse ähnlich.

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

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

	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
CHAMPIX (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo (n = 251)	8,8 %	5,6 %

	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
Odds Ratio (CHAMPIX vs. Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Personen mit Major Depression in der Anamnese

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

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

Personen mit stabiler Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung

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

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

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

In der Vareniclingruppe berichteten im Vergleich zur Placebogruppe mehr Probanden



CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten

über Suizidgedanken und suizidales Verhalten vor Einschluss in die Studie (anamnestische Vorgeschichte) und nach Abschluss der aktiven Behandlungsphase (Tag 33 bis 85 nach Einnahme der letzten 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 Vareniclingruppe unverändert; in der Placebogruppe war dieser Anteil in der behandlungsfreien Phase niedriger. Obwohl keine vollzogenen Suizide auftraten, gab es einen Suizidversuch einer mit Vareniclin behandelten Person, in deren Krankengeschichte bereits mehrere ähnliche Suizidversuche vorkamen. Die begrenzt verfügbaren Daten dieser Raucherentwöhnungsstudie sind nicht ausreichend, um eine definitive Schlussfolgerung über die Sicherheit bei Personen mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung ziehen zu können.

Neuropsychiatrische Sicherheit:

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

Analysen von klinischen Studien:

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

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

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

Beobachtungsstudien

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

Zwei dieser Studien fanden keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos neuropsychiatrischer Hospitalisierungen zwischen den Anwendern von Vareniclin und den Anwen-

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

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

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

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

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

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

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

* RR der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre

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

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

* NEC = Nicht anderweitig klassifizierte Zählungen (prozentuale Anteile) entsprachen der Anzahl der Patienten, die das Ereignis berichtet haben

CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten



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

Biotransformation

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin Cytochrom-P450-Enzyme ($IC_{50} > 6.400$ ng/ml) nicht hemmt. Die untersuchten P-450-Enzyme waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5. Auch bei humanen Hepatozyten hat Vareniclin *in-vitro* die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme 1A2 und 3A4 nicht induziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

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

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).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Die Pharmakokinetik von Vareniclin war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance > 50 ml/min und ≤ 80 ml/min) unverändert. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance ≥ 30 ml/min und ≤ 50 ml/min) erhöhte sich die Exposition mit Vareniclin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance > 80 ml/min) um das 1,5-Fache.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatininclearance < 30 ml/min) war die Exposition mit Vareniclin um das 2,1-Fache erhöht. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde Vareniclin wirksam mittels Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

0,5-mg- und 1-mg-Tablette:
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

HDPE Behältnis: 2 Jahre
Blisterpackungen: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.

HDPE Behältnis: Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Starterpackungen

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

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

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

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

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

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

Folgepackungen

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

PCTFE/PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolie. Eine Packung mit 56 × 0,5-mg-



CHAMPIX® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten

Filmtabletten hitzeversiegelt zusätzlich verpackt in einer Blisterkarte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/360/001 – 024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung:
07. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Starterpackung

Packung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und 42 x 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte

Folgepackungen

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten:
Packung mit 56 Filmtabletten in einem HDPE-Behältnis

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten:
Packung mit 56 Filmtabletten in einer Blisterkarte
Packung mit 56 Filmtabletten in einem HDPE-Behältnis
Packung mit 112 Filmtabletten in einer Faltschachtel

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Starterpackung

Packung mit 11 x 0,5-mg-Filmtabletten und 42 x 1-mg-Filmtabletten in einer Blisterkarte

Folgepackungen

CHAMPIX 0,5 mg Filmtabletten:
Packung mit 56 Filmtabletten in einem HDPE-Behältnis

CHAMPIX 1 mg Filmtabletten:
Packung mit 56 Filmtabletten in einer Blisterkarte
Packung mit 112 Filmtabletten in einer Faltschachtel

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt