

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CHAMPIX is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

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

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Dosering bij oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CHAMPIX bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effect van stoppen met roken

Fysiologische veranderingen door het stoppen met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kan de farmacokinetiek of farmacodynamiek van een aantal geneesmiddelen veranderen. Hiervoor kan een aanpassing van de dosering nodig zijn (voorbeelden zijn theofylline, warfarine en insuline).

Aangezien roken CYP1A2 induceert, kan stoppen met roken leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten.

Neuropsychiatrische symptomen

Veranderingen in gedrag of denken, angst, psychose, stemmingswisselingen, agressief gedrag, depressie, zelfmoordgedachten en -gedrag en zelfmoordpogingen zijn gemeld uit postmarketingervaring bij patiënten die proberen te stoppen met roken met behulp van CHAMPIX. Niet alle patiënten waren gestopt met roken op het moment dat de symptomen begonnen en niet bij alle patiënten was een vooraf bestaande psychiatrische aandoening vastgesteld. Artsen dienen alert te zijn op het mogelijke optreden van significante symptomen van depressie bij patiënten die proberen te stoppen met roken en dienen hun patiënten dienovereenkomstig te informeren. Het gebruik van CHAMPIX dient onmiddellijk gestopt te worden als agitatie, gedeprimeerde stemming of veranderingen in gedrag of denken die de arts, de patiënt, familieleden of zorgverleners zorgen baren, worden waargenomen of als de patiënt zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ontwikkelt. Bij veel postmarketinggevallen werd gemeld dat de symptomen verdwenen na het staken van varenicline, hoewel in sommige gevallen de symptomen aanhielden; daarom dient voortdurende follow-up te worden gegeven totdat de symptomen verdwijnen.

Gedeprimeerde stemming, zelden gepaard gaand met zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging, kan een symptoom van nicotine-onttrekking zijn. Daarnaast is stoppen met roken, met of zonder farmacotherapie, in verband gebracht met verergering van een onderliggende psychiatrische aandoening (bijv. depressie).

Cardiovasculaire voorvallen

In een studie bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (CVZ) werden bepaalde cardiovasculaire voorvallen vaker gemeld bij patiënten die met CHAMPIX werden behandeld (zie rubriek 5.1). Een meta-analyse van 15 klinische onderzoeken, waaronder het onderzoek betreffende het stoppen met roken door patiënten met een stabiele CVZ, heeft vergelijkbare resultaten opgeleverd (zie rubriek 5.1). Patiënten die CHAMPIX gebruiken, dienen geïnstrueerd te worden hun arts te informeren over nieuwe of verergering van cardiovasculaire symptomen en dienen direct medische verzorging te zoeken indien zij klachten en symptomen van een myocardinfarct of beroerte opmerken.

Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

CHAMPIX-onderzoeken naar stoppen met roken hebben gegevens opgeleverd bij patiënten met een ernstig depressieve stoornis en beperkte gegevens bij patiënten met stabiele schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis (zie rubriek 5.1).

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

Insulten

Tijdens klinische onderzoeken en uit postmarketingervaring zijn er meldingen geweest van insulten bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van insulten die werden behandeld met CHAMPIX.

CHAMPIX dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten of andere aandoeningen die de insultdrempel kunnen verlagen.

Staken van de behandeling

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Huidreacties

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

Digoxine: varenicline veranderde de *steady-state* farmacokinetiek van digoxine niet.

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

Alcohol: er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over alle mogelijke potentiële interacties tussen alcohol en varenicline.

Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken:

Bupropion: varenicline veranderde de *steady-state* farmacokinetiek van bupropion niet.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van CHAMPIX bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben voortplantingstoxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. CHAMPIX mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Stoppen met roken met of zonder behandeling gaat gepaard met een aantal symptomen. Onder meer dysfore of depressieve stemming; slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede; angst; concentratiemoeilijkheden, rusteloosheid, verlaagde hartslag; toegenomen eetlust of gewichtstoename worden genoemd bij patiënten die hebben geprobeerd te stoppen met roken. Er is geen poging ondernomen om in het ontwerp of de analyse van de onderzoeken naar CHAMPIX een onderscheid te maken tussen ongewenste voorvallen die te maken hebben met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of die mogelijk te maken hebben met nicotine-ontwenning.

Klinische onderzoeken omvatten ongeveer 4000 patiënten die maximaal 1 jaar behandeld waren met CHAMPIX (gemiddelde blootstelling 84 dagen). In het algemeen begonnen de ongewenste reacties in de eerste week van de behandeling. De ernst ervan was over het algemeen licht tot matig en er waren geen verschillen door leeftijd, ras of geslacht met betrekking tot het zich voordoen van de ongewenste reacties.

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

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

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen die vaker voorkwamen dan bij placebo, genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)). Voor de bijwerkingen die in onderstaande tabel vermeld staan, wordt uitgegaan van gegevens verzameld uit fase 2-3-onderzoeken vóór het op de markt brengen, aangevuld met gegevens verzameld uit 18 placebogecontroleerde onderzoeken voor en na het op de markt brengen, waarin ongeveer 5.000 patiënten met varenicline werden behandeld. Postmarketingmeldingen van bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn ook opgenomen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis
Vaak	Bronchitis, sinusitis
Soms	Schimmelinfectie, virusinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Verminderd aantal bloedplaatjes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust
Zelden	Polydipsie
Niet bekend	Diabetes mellitus, hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Abnormale dromen, insomnia
Soms	Paniek aanval, abnormaal denken, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie*, angst*, hallucinaties*, toegenomen libido, verminderd libido
Zelden	Dysforie, bradyfrenie
Niet bekend	Zelfmoordgedachten, psychose, agressie, abnormaal gedrag, slaapwandelen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Somnolentie, duizeligheid, dysgeusie
Soms	Insult, tremor, lethargie, hypo-esthesie
Zelden	Cerebrovasculair accident, hypertonie, dysartrie, coördinatiestoornissen, hypogeusie, circadiane slaapritmestoornis
Oogaandoeningen	
Soms	Conjunctivitis, oogpijn
Zelden	Scotoom, scleraverkleuring, mydriase, fotofobie, myopie, verhoogde traanproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Soms	Angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, verhoogde hartfrequentie
Zelden	Atriumfibrillatie, ST-segmentdepressie op het electrocardiogram, verlaagde T-golfamplitude op het electrocardiogram
Niet bekend	Hartinfarct
Bloedvataandoeningen	
Soms	Verhoogde bloeddruk, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoesten
Soms	Ontsteking van de bovenste luchtwegen, congestie van de luchtwegen, dysfonie, allergische rinitis, keelirritatie, congestie van de sinus, hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen, rinorroe
Zelden	Laryngeale pijn, snurken

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen van het geneesmiddel	
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, constipatie, diarree, maagzwelling, buikpijn, tandpijn, dyspepsie, flatulentie, droge mond
Soms	Hematochezia, gastritis, verandering in darmgedrag, oprispingen, afteuze stomatitis, pijn aan het tandvlees
Zelden	Hematemese, abnormale feces, beslagen tong
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag, pruritus
Soms	Erytheem, acne, hyperhidrose, nachtzweeten
Niet bekend	Ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie, myalgie, rugpijn
Soms	Spierspasmen, musculoskeletale pijn in de borstkas
Zelden	Stijve gewrichten, costochondritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Pollakisurie, nycturie
Zelden	Glycosurie, polyurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Menorragie
Zelden	Vaginale afscheiding, seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pijn op de borst, moeheid
Soms	Borstklachten, griepachtige ziekte, pyrexie, asthenie, malaise
Zelden	Koudegevoel, cyste
Onderzoeken	
Vaak	Abnormaal leverfunctieonderzoek
Zelden	Abnormale sperma-analyse, verhoogd C-reactief eiwit, verlaagd calcium in het bloed
*De frequenties zijn bepaald op basis van een postmarketing, observationele cohortstudie	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE GENEESMIDDELEN WERKZAAM OP HET ZENUWSTELSEL; Geneesmiddelen gebruikt bij nicotineafhankelijkheid, ATC-code: N07BA03

Werkingsmechanisme

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

In vitro elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de $\alpha 4\beta 2$ neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane $\alpha 4\beta 2$ nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de $\alpha 4\beta 2$ receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ($K_i = 0,15$ nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders ($K_i > 1\mu\text{M}$, behalve aan 5-HT₃ receptoren: $K_i = 350$ nM).

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is aangetoond in 3 klinische onderzoeken waarbij chronische rokers (≥ 10 sigaretten per dag) waren betrokken. Tweeduizendzeshonderdnegentien (2619) patiënten kregen CHAMPIX 1 mg tweemaal daags toegediend (getitreerd gedurende de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg tweemaal daags toegediend (eveneens getitreerd) en 684 patiënten kregen een placebo toegediend.

Vergelijkende klinische onderzoeken

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

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

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

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

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

Door patiënt gemeld verlangen, ontwenningverschijnselen en versterkingseffecten van roken

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

Onderzoek naar het volhouden van onthouding

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

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

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

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

Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werd geëvalueerd bij rokers die de flexibiliteit van stoppen met roken tussen week 1 en 5 hadden. In dit 24 weken durende onderzoek werden de patiënten gedurende 12 weken behandeld, gevolgd door een follow-upfase van 12 weken zonder behandeling. De 4-weekse (week 9-12) CQR voor varenicline en placebo was respectievelijk 53,9% en 19,4% (verschil=34,5%, 95% BI: 27,0%-42,0%) en het CA-percentages (week 9-24) was 35,2% (varenicline) versus 12,7% (placebo) (verschil=22,5%, 95% BI: 15,8%-29,1%). Aan patiënten die niet

willen of niet in staat zijn om zich binnen 1-2 weken de stopzettingdatum ten doel te stellen, wordt aangeboden de behandeling te starten en hun eigen stopzettingdatum binnen 5 weken te kiezen.

Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met CHAMPIX:

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

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

Geleidelijke benadering van stoppen met roken

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

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

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

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

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

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

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

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

Patiënten met milde tot matige chronisch obstructieve longziekte (COPD)

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

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

	4W CQR	CA Wk 9-52
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

Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis:

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

Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis:

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

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

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapiramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis geneesmiddelen). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandelphase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

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

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

Patiënten met nierfunctiestoornis: de farmacokinetiek van varenicline was onveranderd bij proefpersonen met lichte nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring > 50 ml/min en ≤ 80 ml/min). Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min en ≤ 50 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 1,5 keer zo groot in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (geschatte creatinineklaring > 80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 2,1 keer zo groot. Bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) werd varenicline efficiënt verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.2).

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

Pediatrische patiënten: de enkele en meervoudige-doses farmacokinetiek van varenicline zijn onderzocht bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar en waren ongeveer dosisproportioneel tussen de bestudeerde dagelijkse doses van 0,5 mg tot 2 mg. Steady-state systemische blootstelling bij adolescenten met een lichaamsgewicht > 55 mg, zoals beoordeeld aan de hand van de AUC (0-24), was vergelijkbaar met die, zoals waargenomen met dezelfde doses bij de volwassen populatie. Wanneer 0,5 mg BID werd gegeven, was de steady-state dagelijkse blootstelling van varenicline bij adolescente patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 55 kg, gemiddeld genomen hoger (met ongeveer 40%) vergeleken met die, zoals waargenomen bij de volwassen populatie. De effectiviteit en veiligheid bij de pediatrische populatie in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond en er kan geen aanbeveling worden gedaan voor de dosering (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablettenkern

Microkristallijne cellulose
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Filmlaag

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogolen
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Flacons: 2 jaar.
Blisterverpakkingen: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisters: Bewaren beneden 30°C

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onderhoudsverpakking

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

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006

Datum van laatste verlenging: 7 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CHAMPIX is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Patiënten dienen gedurende 12 weken met CHAMPIX te worden behandeld.

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

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

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

Patiënten die de bijwerkingen van CHAMPIX niet kunnen verdragen, kunnen de dosis tijdelijk of blijvend laten verlagen naar 0,5 mg tweemaal per dag. Behandelingen voor het stoppen met roken hebben meer kans van slagen bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken en die aanvullend advies en ondersteuning krijgen.

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

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

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Dosering bij oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CHAMPIX bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effect van stoppen met roken

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

Neuropsychiatrische symptomen

Veranderingen in gedrag of denken, angst, psychose, stemmingswisselingen, agressief gedrag, depressie, zelfmoordgedachten en -gedrag en zelfmoordpogingen zijn gemeld uit postmarketingervaring bij patiënten die proberen te stoppen met roken met behulp van CHAMPIX. Niet alle patiënten waren gestopt met roken op het moment dat de symptomen begonnen en niet bij alle patiënten was een vooraf bestaande psychiatrische aandoening vastgesteld. Artsen dienen alert te zijn op het mogelijke optreden van significante symptomen van depressie bij patiënten die proberen te stoppen met roken en dienen hun patiënten dienovereenkomstig te informeren. Het gebruik van CHAMPIX dient onmiddellijk gestopt te worden als agitatie, gedeprimeerde stemming of veranderingen in gedrag of denken die de arts, de patiënt, familieleden of zorgverleners zorgen baren, worden waargenomen of als de patiënt zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ontwikkelt. Bij veel postmarketinggevallen werd gemeld dat de symptomen verdwenen na het staken van varenicline, hoewel in sommige gevallen de symptomen aanhielden; daarom dient voortdurende follow-up te worden gegeven totdat de symptomen verdwijnen.

Gedeprimeerde stemming, zelden gepaard gaand met zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging, kan een symptoom van nicotine-onttrekking zijn. Daarnaast is stoppen met roken, met of zonder farmacotherapie, in verband gebracht met verergering van een onderliggende psychiatrische aandoening (bijv. depressie).

Cardiovasculaire voorvallen

In een studie bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (CVZ) werden bepaalde cardiovasculaire voorvallen vaker gemeld bij patiënten die met CHAMPIX werden behandeld (zie rubriek 5.1). Een meta-analyse van 15 klinische onderzoeken, waaronder het onderzoek betreffende het stoppen met roken door patiënten met een stabiele CVZ, heeft vergelijkbare resultaten opgeleverd (zie rubriek 5.1). Patiënten die CHAMPIX gebruiken, dienen geïnstrueerd te worden hun arts te informeren over nieuwe of verergering van cardiovasculaire symptomen en dienen direct medische verzorging te zoeken indien zij klachten en symptomen van een myocardinfarct of beroerte opmerken.

Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

CHAMPIX-onderzoeken naar stoppen met roken hebben gegevens opgeleverd bij patiënten met een ernstig depressieve stoornis en beperkte gegevens bij patiënten met stabiele schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis (zie rubriek 5.1).

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

Insulten

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

Staken van de behandeling

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Huidreacties

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

Digoxine: varenicline veranderde de *steady-state* farmacokinetiek van digoxine niet.

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

Alcohol: er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over alle mogelijke potentiële interacties tussen alcohol en varenicline.

Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken:

Bupropion: varenicline veranderde de *steady-state* farmacokinetiek van bupropion niet.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van CHAMPIX bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben voortplantingstoxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. CHAMPIX mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Stoppen met roken met of zonder behandeling gaat gepaard met een aantal symptomen. Onder meer dysfore of depressieve stemming; slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede; angst; concentratiemoeilijkheden, rusteloosheid, verlaagde hartslag; toegenomen eetlust of gewichtstoename worden genoemd bij patiënten die hebben geprobeerd te stoppen met roken. Er is geen poging ondernomen om in het ontwerp of de analyse van de onderzoeken naar CHAMPIX een onderscheid te maken tussen ongewenste voorvallen die te maken hebben met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of die mogelijk te maken hebben met nicotine-ontwenning.

Klinische onderzoeken omvatten ongeveer 4000 patiënten die maximaal 1 jaar behandeld waren met CHAMPIX (gemiddelde blootstelling 84 dagen). In het algemeen begonnen de ongewenste reacties in de eerste week van de behandeling. De ernst ervan was over het algemeen licht tot matig en er waren geen verschillen door leeftijd, ras of geslacht met betrekking tot het zich voordoen van de ongewenste reacties.

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

Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling wegens ongewenste voorvallen, bedroeg 11,4% voor varenicline, vergeleken met 9,7 % bij patiënten die een placebo kregen. In deze groep waren in procenten de meest voorkomende ongewenste voorvallen die leidden tot stopzetten van de behandeling bij patiënten die behandeld werden met varenicline de volgende: misselijkheid (2,7% vs.

0,6% bij placebo), hoofdpijn (0,6 vs. 1,0% bij placebo), slapeloosheid (1,3% vs. 1,2% bij placebo) en abnormale dromen (0,2% vs. 0,2% bij placebo).

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen die vaker voorkwamen dan bij placebo, genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)). Voor de bijwerkingen die in onderstaande tabel vermeld staan, wordt uitgegaan van gegevens verzameld uit fase 2-3-onderzoeken vóór het op de markt brengen, aangevuld met gegevens verzameld uit 18 placebogecontroleerde onderzoeken voor en na het op de markt brengen, waarin ongeveer 5.000 patiënten met varenicline werden behandeld. Postmarketingmeldingen van bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn ook opgenomen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis
Vaak	Bronchitis, sinusitis
Soms	Schimmelinfectie, virusinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Verminderd aantal bloedplaatjes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust
Zelden	Polydipsie
Niet bekend	Diabetes mellitus, hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Abnormale dromen, insomnia
Soms	Paniekaanval, abnormaal denken, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie*, angst*, hallucinaties*, toegenomen libido, verminderd libido
Zelden	Dysforie, bradyfrenie
Niet bekend	Zelfmoordgedachten, psychose, agressie, abnormaal gedrag, slaapwandelen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Somnolentie, duizeligheid, dysgeusie
Soms	Insult, tremor, lethargie, hypo-esthesie
Zelden	Cerebrovasculair accident, hypertonie, dysartrie, coördinatiestoornissen, hypogeusie, circadiane slaapritmestoornis
Oogaandoeningen	
Soms	Conjunctivitis, oogpijn
Zelden	Scotoom, scleraverkleuring, mydriase, fotofobie, myopie, verhoogde traanproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Soms	Angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, verhoogde hartfrequentie
Zelden	Atriumfibrillatie, ST-segmentdepressie op het electrocardiogram, verlaagde T-golfamplitude op het electrocardiogram
Niet bekend	Hartinfarct
Bloedvataandoeningen	
Soms	Verhoogde bloeddruk, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoesten
Soms	Ontsteking van de bovenste luchtwegen, congestie van de luchtwegen, dysfonie, allergische rinitis, keelirritatie, congestie van de sinus, hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen, rinorroe
Zelden	Laryngeale pijn, snurken

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen van het geneesmiddel	
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, constipatie, diarree, maagzwellings, buikpijn, tandpijn, dyspepsie, flatulentie, droge mond
Soms	Hematochezia, gastritis, verandering in darmgedrag, oprispingen, afteuze stomatitis, pijn aan het tandvlees
Zelden	Hematemese, abnormale feces, beslagen tong
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag, pruritus
Soms	Erytheem, acne, hyperhidrose, nachtzweeten
Niet bekend	Ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie, myalgie, rugpijn
Soms	Spierspasmen, musculoskeletale pijn in de borstkas
Zelden	Stijve gewrichten, costochondritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Pollakisurie, nycturie
Zelden	Glycosurie, polyurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Menorragie
Zelden	Vaginale afscheiding, seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pijn op de borst, moeheid
Soms	Borstklachten, griepachtige ziekte, pyrexie, asthenie, malaise
Zelden	Koudegevoel, cyste
Onderzoeken	
Vaak	Abnormaal leverfunctieonderzoek
Zelden	Abnormale sperma-analyse, verhoogd C-reactief eiwit, verlaagd calcium in het bloed
*De frequenties zijn bepaald op basis van een postmarketing, observationele cohortstudie	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE GENEESMIDDELEN WERKZAAM OP HET ZENUWSTELSEL; Geneesmiddelen gebruikt bij nicotineafhankelijkheid, ATC-code: N07BA03

Werkingsmechanisme

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

In vitro elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de $\alpha 4\beta 2$ neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane $\alpha 4\beta 2$ nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de $\alpha 4\beta 2$ receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ($K_i = 0,15$ nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders ($K_i > 1\mu\text{M}$, behalve aan 5-HT₃ receptoren: $K_i = 350$ nM).

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van CHAMPIX bij het stoppen met roken is aangetoond in 3 klinische onderzoeken waarbij chronische rokers (≥ 10 sigaretten per dag) waren betrokken. Tweeduizendzeshonderdnegentien (2619) patiënten kregen CHAMPIX 1 mg tweemaal daags toegediend (getitreerd gedurende de eerste week), 669 patiënten kregen bupropion 150 mg tweemaal daags toegediend (eveneens getitreerd) en 684 patiënten kregen een placebo toegediend.

Vergelijkende klinische onderzoeken

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

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

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

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

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

Door patiënt gemeld verlangen, ontwenningverschijnselen en versterkingseffecten van roken

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

Onderzoek naar het volhouden van onthouding

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

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

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

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

Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werd geëvalueerd bij rokers die de flexibiliteit van stoppen met roken tussen week 1 en week 5 hadden. In dit 24 weken durende onderzoek werden de patiënten gedurende 12 weken behandeld, gevolgd door een follow-upfase van 12 weken zonder behandeling. De 4-weekse (week 9-12) CQR voor varenicline en placebo was respectievelijk 53,9% en 19,4% (verschil = 34,5%, 95% BI: 27,0% - 42,0%) en het CA-percentages (week 9-24) was 35,2% (varenicline) versus 12,7% (placebo) (verschil = 22,5%, 95% BI: 15,8% - 29,1%). Aan patiënten die

niet willen of niet in staat zijn zich binnen 1-2 weken de stopzettingdatum ten doel te stellen, wordt aangeboden de behandeling te starten en hun eigen stopzettingdatum binnen 5 weken te kiezen.

Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met CHAMPIX:

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

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

Geleidelijke benadering van stoppen met roken

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

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

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

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

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

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

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

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

Patiënten met milde tot matige chronisch obstructieve longziekte (COPD)

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

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

	4W CQR	CA Wk 9-52
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

Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis:

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

Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis:

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

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

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapiramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis geneesmiddelen). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandel fase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

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

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

Patiënten met nierfunctiestoornis: de farmacokinetiek van varenicline was onveranderd bij proefpersonen met lichte nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring > 50 ml/min en ≤ 80 ml/min). Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min en ≤ 50 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 1,5 keer zo groot in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (geschatte creatinineklaring > 80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 2,1 keer zo groot. Bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) werd varenicline efficiënt verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.2).

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

Pediatrische patiënten: de enkele en meervoudige-doses farmacokinetiek van varenicline zijn onderzocht bij pediatriese patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar en waren ongeveer dosisproportioneel tussen de bestudeerde dagelijkse doses van 0,5 mg tot 2 mg. Steady-state systemische blootstelling bij adolescenten met een lichaamsgewicht > 55 kg, zoals beoordeeld aan de hand van de AUC (0-24), was vergelijkbaar met die, zoals waargenomen met dezelfde doses bij de volwassen populatie. Wanneer 0,5 mg BID werd gegeven, was de steady-state dagelijkse blootstelling van varenicline bij adolescenten met een lichaamsgewicht ≤ 55 kg, gemiddeld genomen hoger (met ongeveer 40%) vergeleken met die, zoals waargenomen bij de volwassen populatie. De effectiviteit en veiligheid bij de pediatriese populatie in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond en er kan geen aanbeveling worden gedaan voor de dosering (zie rubriek 4.2)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablettenkern

Microkristallijne cellulose
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Filmlaag

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogolen
Indigokarmijn aluminiumlak E132
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Flacons: 2 jaar.

Blisterverpakkingen: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisters: Bewaren beneden 30°C

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onderhoudsverpakking

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006
Datum van laatste verlenging: 7 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten
CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

0,5 mg filmomhulde tabletten: Witte, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene kant de opdruk “Pfizer” en aan de andere kant “CHX 0.5”.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CHAMPIX is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Patiënten dienen gedurende 12 weken met CHAMPIX te worden behandeld.

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

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

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

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

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

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

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

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Dosering bij oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CHAMPIX bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effect van stoppen met roken

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

Neuropsychiatrische symptomen

Veranderingen in gedrag of denken, angst, psychose, stemmingswisselingen, agressief gedrag, depressie, zelfmoordgedachten en -gedrag en zelfmoordpogingen zijn gemeld uit postmarketingervaring bij patiënten die proberen te stoppen met roken met behulp van CHAMPIX. Niet alle patiënten waren gestopt met roken op het moment dat de symptomen begonnen en niet bij alle patiënten was een vooraf bestaande psychiatrische aandoening vastgesteld. Artsen dienen alert te zijn op het mogelijke optreden van significante symptomen van depressie bij patiënten die proberen te stoppen met roken en dienen hun patiënten dienovereenkomstig te informeren. Het gebruik van CHAMPIX dient onmiddellijk gestopt te worden als agitatie, gedeprimeerde stemming of veranderingen in gedrag of denken die de arts, de patiënt, familieleden of zorgverleners zorgen baren, worden waargenomen of als de patiënt zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ontwikkelt. Bij veel postmarketinggevallen werd gemeld dat de symptomen verdwenen na het staken van varenicline, hoewel in sommige gevallen de symptomen aanhielden; daarom dient voortdurende follow-up te worden gegeven totdat de symptomen verdwijnen.

Gedeprimeerde stemming, zelden gepaard gaand met zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging, kan een symptoom van nicotineonttrekking zijn. Daarnaast is stoppen met roken, met of zonder farmacotherapie, in verband gebracht met verergering van een onderliggende psychiatrische aandoening (bijv. depressie).

Cardiovasculaire voorvallen

In een studie bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (CVZ) werden bepaalde cardiovasculaire voorvallen vaker gemeld bij patiënten die met CHAMPIX werden behandeld (zie rubriek 5.1). Een meta-analyse van 15 klinische onderzoeken, waaronder het onderzoek betreffende het stoppen met roken door patiënten met een stabiele CVZ, heeft vergelijkbare resultaten opgeleverd (zie rubriek 5.1). Patiënten die CHAMPIX gebruiken, dienen geïnstrueerd te worden hun arts te informeren over nieuwe of verergering van cardiovasculaire symptomen en dienen direct medische verzorging te zoeken indien zij klachten en symptomen van een myocardinfarct of beroerte opmerken.

Voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen

CHAMPIX-onderzoeken naar stoppen met roken hebben gegevens opgeleverd bij patiënten met een ernstig depressieve stoornis en beperkte gegevens bij patiënten met stabiele schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis (zie rubriek 5.1).

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

Insulten

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

Staken van de behandeling

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Huidreacties

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

Metformine: varenicline beïnvloedt de farmacokinetiek van metformine niet. Metformine heeft geen effect op de farmacokinetiek van varenicline.

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

Digoxine: varenicline verandert de *steady-state* farmacokinetiek van digoxine niet.

Warfarine: varenicline verandert de farmacokinetiek van warfarine niet. De protrombinetijd (INR) wordt niet beïnvloed door varenicline. Het stoppen met roken zelf kan resulteren in veranderingen in de farmacokinetiek van warfarine (zie rubriek 4.4).

Alcohol: er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over alle mogelijke interacties tussen alcohol en varenicline.

Gebruik met andere behandelingen voor het stoppen met roken:

Bupropion: varenicline verandert de *steady-state* farmacokinetiek van bupropion niet.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van CHAMPIX bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben voortplantingstoxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. CHAMPIX mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Stoppen met roken met of zonder behandeling gaat gepaard met een aantal symptomen. Onder meer dysfore of depressieve stemming; slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede; angst; concentratiemoeilijkheden, rusteloosheid, verlaagde hartslag; toegenomen eetlust of gewichtstoename worden genoemd bij patiënten die hebben geprobeerd te stoppen met roken. Er is geen poging ondernomen om in het ontwerp of de analyse van de onderzoeken naar CHAMPIX een onderscheid te maken tussen bijwerkingen die te maken hebben met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of die mogelijk te maken hebben met nicotineontwenning.

Klinische onderzoeken omvatten ongeveer 4000 patiënten die maximaal 1 jaar behandeld waren met CHAMPIX (gemiddelde blootstelling 84 dagen). In het algemeen begonnen de ongewenste reacties in de eerste week van de behandeling. De ernst ervan was over het algemeen licht tot matig en er waren geen verschillen door leeftijd, ras of geslacht met betrekking tot het zich voordoen van de ongewenste reacties.

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

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

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen die vaker voorkwamen dan bij placebo, genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)). Voor de bijwerkingen die in onderstaande tabel vermeld staan, wordt uitgegaan van gegevens verzameld uit fase 2-3-onderzoeken vóór het op de markt brengen, aangevuld met gegevens verzameld uit 18 placebogecontroleerde onderzoeken voor en na het op de markt brengen, waarin ongeveer 5.000 patiënten met varenicline werden behandeld. Postmarketingmeldingen van bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn ook opgenomen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis
Vaak	Bronchitis, sinusitis
Soms	Schimmelinfectie, virusinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Verminderd aantal bloedplaatjes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust
Zelden	Polydipsie
Niet bekend	Diabetes mellitus, hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Abnormale dromen, insomnia
Soms	Paniekaanval, abnormaal denken, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie*, angst*, hallucinaties*, toegenomen libido, verminderd libido
Zelden	Dysforie, bradyfrenie
Niet bekend	Zelfmoordgedachten, psychose, agressie, abnormaal gedrag, slaapwandelen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Somnolentie, duizeligheid, dysgeusie
Soms	Insult, tremor, lethargie, hypo-esthesie
Zelden	Cerebrovasculair accident, hypertonie, dysartrie, coördinatiestoornissen, hypogeusie, circadiane slaapritmestoornis
Oogaandoeningen	
Soms	Conjunctivitis, oogpijn
Zelden	Scotoom, scleraverkleuring, mydriase, fotofobie, myopie, verhoogde traanproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Soms	Angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, verhoogde hartfrequentie
Zelden	Atriumfibrillatie, ST-segmentdepressie op het electrocardiogram, verlaagde T-golfamplitude op het electrocardiogram
Niet bekend	Hartinfarct

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Bloedvataandoeningen	
Soms	Verhoogde bloeddruk, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoesten
Soms	Ontsteking van de bovenste luchtwegen, congestie van de luchtwegen, dysfonie, allergische rinitis, keelirritatie, congestie van de sinus, hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen, rinorroe
Zelden	Laryngeale pijn, snurken
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, constipatie, diarree, maagzwellings, buikpijn, tandpijn, dyspepsie, flatulentie, droge mond
Soms	Hematochezia, gastritis, verandering in darmgedrag, oprispingen, afteuze stomatitis, pijn aan het tandvlees
Zelden	Hematemese, abnormale feces, beslagen tong
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag, pruritus
Soms	Erytheem, acne, hyperhidrose, nachtzweeten
Niet bekend	Ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie, myalgie, rugpijn
Soms	Spierspasmen, musculoskeletale pijn in de borstkas
Zelden	Stijve gewrichten, costochondritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Pollakisurie, nycturie
Zelden	Glycosurie, polyurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Menorragie
Zelden	Vaginale afscheiding, seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pijn op de borst, moeheid
Soms	Borstklachten, griepachtige ziekte, pyrexie, asthenie, malaise
Zelden	Koudegevoel, cyste
Onderzoeken	
Vaak	Abnormaal leverfunctieonderzoek
Zelden	Abnormale sperma-analyse, verhoogd C-reactief eiwit, verlaagd calcium in het bloed
*De frequenties zijn bepaald op basis van een postmarketing, observationele cohortstudie	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE GENEESMIDDELEN WERKZAAM OP HET ZENUWSTELSEL; Geneesmiddelen gebruikt bij nicotineafhankelijkheid, ATC-code: N07BA03

Werkingsmechanisme

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

In vitro elektrofysiologische onderzoeken en *in vivo* neurochemische onderzoeken hebben aangetoond dat varenicline zich bindt aan de $\alpha 4\beta 2$ neuronale nicotinerge acetylcholinereceptoren en de receptorgeïnduceerde activiteit stimuleert, maar op een aanzienlijk lager niveau dan nicotine. Nicotine gaat de competitie aan met varenicline voor dezelfde humane $\alpha 4\beta 2$ nAChR bindingsplaats, waarvoor varenicline een grotere affiniteit bezit. Daarom kan varenicline effectief het vermogen van nicotine blokkeren om de $\alpha 4\beta 2$ -receptoren en het mesolimbisch dopaminesysteem volledig te activeren. Dit is het neuronale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de versterking en beloning die wordt ervaren bij het roken. Varenicline is zeer selectief en bindt zich sterker aan het $\alpha 4\beta 2$ -receptorsubtype ($K_i = 0,15$ nM) dan aan andere normale nicotinereceptoren ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) of aan niet-nicotinereceptoren en vervoerders ($K_i > 1\mu\text{M}$, behalve aan 5-HT₃ receptoren: $K_i = 350$ nM).

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Vergelijkende klinische onderzoeken

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

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

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

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

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

Door patiënt gemeld verlangen, ontweningsverschijnselen en versterkingseffecten van roken

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

Onderzoek naar het volhouden van onthouding

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

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

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

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

Flexibele stopzettingdatum tussen week 1 en 5

De werkzaamheid en veiligheid van varenicline werd geëvalueerd bij rokers die de flexibiliteit van stoppen met roken tussen week 1 en 5 hadden. In dit 24 weken durende onderzoek werden de patiënten gedurende 12 weken behandeld, gevolgd door een follow-upfase van 12 weken zonder behandeling. De 4-weekse (week 9-12) CQR voor varenicline en placebo was respectievelijk 53,9% en 19,4% (verschil = 34,5%, 95% BI: 27,0%-42,0%) en het CA-percentage (week 9-24) was 35,2%

(varenicline) versus 12,7% (placebo) (verschil = 22,5%, 95% BI: 15,8%-29,1%). Aan patiënten die niet willen of niet in staat zijn om zich binnen 1-2 weken de stopzettingdatum ten doel te stellen, wordt aangeboden de behandeling te starten en hun eigen stopzettingdatum binnen 5 weken te kiezen.

Onderzoek bij patiënten die opnieuw werden behandeld met CHAMPIX:

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

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

Geleidelijke benadering van stoppen met roken

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

Continuous Abstinence Rates bij patiënten behandeld met Champix versus placebo

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

*CA: Continuous Abstinence Rate

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

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

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

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

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

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

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

Patiënten met milde tot matige chronische obstructieve longziekte (COPD)

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

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

	4W CQR	CA Wk 9-52
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

Onderzoek bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstig depressieve stoornis:

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

Onderzoek bij proefpersonen met stabiele schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis:

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

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

In het algemeen was er geen verslechtering in de schizofrenie in beide behandelgroepen, gemeten op de psychiatrische schalen, en waren er geen algehele veranderingen in de extrapiramidale symptomen. In de vareniclinegroep meldde een hoger aandeel proefpersonen zelfmoordgedachten of -gedrag dan in de placebogroep, zowel vóór deelname (voorgeschiedenis) als na het einde van de actieve behandelperiode (dag 33 tot 85 na de laatste dosis geneesmiddelen). Tijdens de actieve behandelperiode was het optreden van zelfmoordgerelateerde voorvallen vergelijkbaar tussen de proefpersonen die met varenicline en met placebo werden behandeld (respectievelijk 11 versus 9,3%). Het percentage proefpersonen met zelfmoordgerelateerde voorvallen in de actieve behandelphase in vergelijking met de fase na de behandeling was onveranderd in de vareniclinegroep; in de placebogroep was dit percentage lager in de fase na de behandeling. Hoewel er geen zelfmoord is geslaagd, was er één poging tot zelfmoord bij een proefpersoon die met varenicline werd behandeld en in wiens voorgeschiedenis verscheidene vergelijkbare pogingen stonden vermeld. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn gekomen door dit ene onderzoek naar het stoppen met roken zijn niet voldoende om definitieve conclusies te trekken over de veiligheid bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetiek in speciale patiëntenpopulaties

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

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

Patiënten met nierfunctiestoornis: de farmacokinetiek van varenicline was onveranderd bij proefpersonen met lichte nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring > 50 ml/min en ≤ 80 ml/min). Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min en ≤ 50 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 1,5 keer zo groot in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (geschatte creatinineklaring > 80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) was de blootstelling aan varenicline 2,1 keer zo groot. Bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) werd varenicline efficiënt verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.2).

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

Pediatrische patiënten: de enkele en meervoudige-doses farmacokinetiek van varenicline zijn onderzocht bij pediatriese patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar en waren ongeveer dosisproportioneel tussen de bestudeerde dagelijkse doses van 0,5 mg tot 2 mg. Steady-state systemische blootstelling bij adolescenten met een lichaamsgewicht > 55 kg, zoals beoordeeld aan de hand van de AUC (0-24), was vergelijkbaar met die, zoals waargenomen met dezelfde doses bij de volwassen populatie. Wanneer 0,5 mg BID werd gegeven, was de steady-state dagelijkse blootstelling van varenicline bij adolescenten met een lichaamsgewicht ≤ 55 kg, gemiddeld genomen hoger (met ongeveer 40%) vergeleken met die, zoals waargenomen bij de volwassen populatie. De effectiviteit en veiligheid bij de pediatriese populatie in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond en er kan geen aanbeveling worden gedaan voor de dosering (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablettenkern

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

Film laag

0,5 mg tablet
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogolen
Triacetine

1 mg tablet

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Indigokarmijn aluminiumlak E132
Macrogolen
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Startbehandelingsverpakking

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

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

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

Startbehandelingsverpakking:

EU/1/06/360/003

EU/1/06/360/008

EU/1/06/360/012

EU/1/06/360/014

EU/1/06/360/019

EU/1/06/360/023

9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006

Datum van laatste verlenging: 7 juni 2011

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Niet van toepassing.

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

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Vanwege risico's op het gebied van neuropsychiatrische veranderingen (suïciderelateerde voorvallen en agressief/gewelddadig gedrag) die geassocieerd worden met het gebruik van CHAMPIX dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het volgende te overleggen:

Beschrijving	Uiterste datum
Indiening van de resultaten van studie A3051123 (<i>Large scale study in psychiatric patients or patients with a history of psychiatric disorder</i>) volgens een overeengekomen protocol.	Eind april 2017

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg en 1 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

BEGIN OP DAG 1

De dag dat ik stop met roken moet zijn tussen dag 8 en dag 14.
De dag dat ik stop met roken zal zijn _____.

Week 1
Week 2

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

HOUD DE VERPAKKING INTACT.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

BEGIN OP DAG 1

De dag dat ik stop met roken moet zijn tussen dag 8 en dag 14.

De dag dat ik stop met roken zal zijn _____.

Week 1
Week 2
Week 3
Week 4

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

HOUD DE VERPAKKING INTACT.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/YYYY

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/YYYY

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/YYYY

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Onderhoudsverpakking

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Nummers 1 tot 14

Nummers 1 tot 28

zon als symbool

maan als symbool

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

HOUD DE VERPAKKING INTACT.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Onderhoudsverpakking

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Nummers 1 tot 14

Nummers 1 tot 28

zon als symbool

maan als symbool

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

HOUD DE VERPAKKING INTACT.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Startbehandelingsverpakking

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg en 1 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

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

Blisterverpakking van 11 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

zon als symbool
maan als symbool

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

Blisterverpakking van 14 x 1mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

zon als symbool
maan als symbool

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Onderhoudsverpakking

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

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

Blisterverpakking van 14 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg
Varenicline

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

Pfizer Ltd (als MAH logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

zon als symbool
maan als symbool

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flaconverpakking voor 56 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/360/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flacon label voor 56 x 1 mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1 mg varenicline (als tartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/360/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flaconverpakking voor 56 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/360/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flacon label voor 56 x 0,5 mg varenicline filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten
Varenicline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de doos al is geopend.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/360/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten

CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten

varenicline

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CHAMPIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CHAMPIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CHAMPIX bevat de actieve stof varenicline. CHAMPIX is een geneesmiddel dat volwassenen kan helpen bij het stoppen met roken.

CHAMPIX kan het verlangen naar een sigaret en de ontwenningsverschijnselen die gepaard gaan met het stoppen met roken verlichten.

Hoewel wordt aangeraden niet te roken na uw stopdatum, kan CHAMPIX ook het genot tijdens het roken van sigaretten verlagen wanneer u rookt tijdens de behandeling. (De stopdatum is de dag in de tweede behandelweek waarop u zult stoppen met roken, zie rubriek 3.)

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Er zijn meldingen van depressie, zelfmoordgedachten en –gedrag en zelfmoordpogingen bij patiënten die CHAMPIX gebruiken. Als u CHAMPIX gebruikt en u ontwikkelt onrust (agitatie), gedeprimeerde stemming of gedragsveranderingen waarover u, uw familie of arts zich zorgen maken, moet u uw

behandeling stoppen en onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Dit geldt ook als u CHAMPIX gebruikt en zelfmoordgedachten of –gedragingen ontwikkelt.

De effecten van stoppen met roken

De veranderingen in uw lichaam die worden veroorzaakt doordat u stopt met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kunnen de manier waarop andere geneesmiddelen werken veranderen. Daarom kan in sommige gevallen een aanpassing van de dosering nodig zijn. Raadpleeg voor details de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder.

Bij sommige mensen is stoppen met roken, met of zonder behandeling, in verband gebracht met een verhoogd risico op het ervaren van veranderingen in denken of gedrag, gevoelens van depressie en angst en kan het in verband gebracht worden met het verergeren van een psychiatrische ziekte. Als u een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte heeft, moet u dit met uw arts of apotheker bespreken.

Na stoppen met roken, met of zonder behandeling, kan gedeprimeerde stemming optreden. Depressie, zelden gepaard gaand met zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen, is gemeld bij patiënten die proberen te stoppen met roken. Deze gevoelens zijn ook gemeld tijdens pogingen om te stoppen met roken met behulp van CHAMPIX. Als deze symptomen aanhouden wanneer u stopt met het innemen van CHAMPIX moet uw arts u nauwlettend in de gaten houden totdat u zich beter voelt.

Cardiovasculaire symptomen

Nieuwe of verergering van bestaande problemen van het hart of de bloedvaten (cardiovasculaire problemen) zijn voornamelijk gemeld bij mensen die al cardiovasculaire problemen hebben. Vertel het uw arts als u veranderingen in uw klachten hebt tijdens de behandeling met CHAMPIX. Roep direct medische spoedhulp in als u symptomen krijgt die bij een hartaanval of beroerte horen.

Epileptische aanvallen (insulten)

Vertel uw arts als u epileptische aanvallen (insulten) hebt of hebt gehad voordat u start met de CHAMPIX-behandeling. Sommige mensen hebben melding gemaakt van epileptische aanvallen (insulten) tijdens het gebruik van CHAMPIX.

Stoppen met de behandeling met CHAMPIX

U kunt tijdelijk verhoogde geïrriteerdheid, neiging om te roken, depressie en/of slaapstoornissen ervaren als u stopt met het innemen van CHAMPIX. Uw arts kan besluiten om geleidelijk uw dosis van CHAMPIX te verlagen aan het einde van de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

CHAMPIX wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet zijn vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CHAMPIX nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van veranderingen in uw lichaam als gevolg van het stoppen met roken, met of zonder behandeling met CHAMPIX, kan de manier waarop andere geneesmiddelen werken beïnvloeden. Daarom zal in sommige gevallen een aanpassing van de dosis vereist zijn. Voorbeelden hiervan zijn theofylline (een geneesmiddel voor de behandeling van ademhalingsproblemen), warfarine (een geneesmiddel om bloedstolling te verminderen) en insuline (een geneesmiddel voor de behandeling van diabetes). Raadpleeg uw arts of apotheker als u twijfelt.

Als u een ernstige nieraandoening heeft, moet u gelijktijdig gebruik van cimetidine (een geneesmiddel voor de behandeling van maagproblemen) en CHAMPIX vermijden, aangezien dit hoge bloedspiegels van CHAMPIX kan veroorzaken.

Het gebruik van CHAMPIX in combinatie met andere behandelingen om te stoppen met roken
De veiligheid en de voordelen van het gebruik van CHAMPIX in combinatie met andere geneesmiddelen om te stoppen met roken zijn niet onderzocht. Het wordt daarom niet aangeraden om CHAMPIX te gebruiken in combinatie met andere behandelingen om te stoppen met roken.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

CHAMPIX kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

U moet CHAMPIX niet innemen wanneer u zwanger bent.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u CHAMPIX wilt gaan gebruiken, moet uw behandeling zo gepland worden dat u de kuur heeft beëindigd voordat u zwanger wordt.

Alhoewel het niet is onderzocht, kan CHAMPIX uitgescheiden worden in de moedermelk. U moet uw arts of apotheker om advies vragen voordat u CHAMPIX inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

CHAMPIX kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. U moet niet rijden, geen ingewikkelde machines bedienen of andere mogelijk gevaarlijke activiteiten uitvoeren totdat u weet of dit geneesmiddel uw vermogen om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U heeft een grotere kans om te stoppen met roken als u gemotiveerd bent om te stoppen. Uw arts en uw apotheker kunnen u adviseren, ondersteunen of verdere informatie verschaffen om ervoor te zorgen dat uw poging om te stoppen met roken succesvol zal zijn.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voordat u met uw CHAMPIX-kuur begint, moet u gewoonlijk een datum in de tweede behandelweek kiezen (tussen dag 8 en dag 14) waarop u zult stoppen met roken. Als u niet wilt of in staat bent een geplande stopdatum binnen 2 weken vast te stellen, kunt u uw eigen geplande stopdatum binnen 5 weken na het starten van de behandeling kiezen. Schrijf deze datum op de verpakking als geheugensteuntje.

CHAMPIX tabletten moeten in hun geheel met water worden ingeslikt.

CHAMPIX wordt geleverd in witte tabletten (0,5 mg) en blauwe tabletten (1 mg). U begint met de witte tabletten en stapt dan meestal over op de blauwe tabletten. De doseringsinstructies die u vanaf Dag 1 moet volgen staan in de tabel hieronder.

Week 1	Dosering
Dag 1 - 3	Van dag 1 tot dag 3 moet u eenmaal per dag één witte filmomhulde CHAMPIX-tablet van 0,5 mg innemen.
Dag 4 - 7	Van dag 4 tot dag 7 moet u tweemaal per dag één witte filmomhulde CHAMPIX-tablet van 0,5 mg innemen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.
Week 2	
Dag 8 - 14	Van dag 8 tot dag 14 moet u tweemaal per dag één lichtblauwe filmomhulde CHAMPIX-tablet van 1 mg innemen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.
Week 3 - 12	
Dag 15 - einde van de behandeling	Van dag 15 tot het einde van de behandeling moet u tweemaal per dag één lichtblauwe filmomhulde CHAMPIX-tablet van 1 mg innemen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.

Als u na 12 weken behandeling gestopt bent met roken, kan uw arts u aanraden om nog eens 12 weken een behandeling met filmomhulde CHAMPIX-tabletten van 1 mg tweemaal daags te ondergaan om te helpen voorkomen dat u weer begint met roken.

Als u niet meteen kunt of wilt stoppen met roken moet u de eerste 12 weken van de behandeling minderen met roken en aan het einde van die behandelperiode stoppen. U moet dan nogmaals 12 weken tweemaal daags één filmomhulde CHAMPIX-tablet van 1 mg innemen voor een totale behandelduur van 24 weken.

Als u bijwerkingen krijgt die u niet kunt verdragen, dan kan uw arts besluiten uw dosis tijdelijk of blijvend te verlagen naar tweemaal daags 0,5 mg.

Als u nierproblemen heeft, moet u dit met uw arts bespreken voordat u CHAMPIX gaat gebruiken. Misschien heeft u een lagere dosering nodig.

Bij de behandeling voor het stoppen met roken kan het risico op terugval naar het roken verhoogd zijn in de periode direct na het beëindigen van de behandeling. Uw arts kan besluiten om uw CHAMPIX-dosering geleidelijk te verlagen aan het einde van de behandeling.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer CHAMPIX heeft ingenomen dan uw arts u heeft voorgeschreven, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen of naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan. Neem de doos met tabletten mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Het is belangrijk dat u CHAMPIX regelmatig op hetzelfde tijdstip van de dag inneemt. Als u een dosis vergeet in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u er aan denkt. Als het al bijna tijd is voor de volgende dosis, neemt u de tablet die u gemist heeft niet meer in.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

In klinische onderzoeken is bewezen dat uw kansen om te stoppen met roken verhogen wanneer u alle doseringen van uw geneesmiddel op de juiste tijdstippen en gedurende de aanbevolen duur van de behandeling inneemt zoals hierboven beschreven. Daarom is het belangrijk CHAMPIX te blijven innemen volgens de instructies die in de tabel hierboven staan beschreven, behalve als uw arts u vertelt te stoppen met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Het stoppen met roken, met of zonder behandeling, kan verschillende symptomen veroorzaken. Deze symptomen kunnen bestaan uit stemmingswisselingen (zoals zich depressief, geïrriteerd, gefrustreerd of angstig voelen), slapeloosheid, moeite met concentreren, verlaagde hartslag en toegenomen eetlust of gewichtstoename.

Als u CHAMPIX gebruikt en onrust (agitatie), gedeprimeerde stemming, gedragsveranderingen of zelfmoordgedachten ontwikkelt, moet u uw behandeling stoppen en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

- Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die bij meer dan 1 op de 10 mensen kunnen optreden, worden hieronder genoemd:
 - Ontsteking van neus en keel, abnormale dromen, slaapproblemen, hoofdpijn
 - Misselijkheid

- Vaak voorkomende bijwerkingen die bij maximaal 1 op de 10 mensen kunnen optreden worden hieronder genoemd:
 - Borstkasinfectie, ontsteking van de neusbijholten (sinusitis)
 - Gewichtstoename, verminderde eetlust, toegenomen eetlust
 - Slaperigheid, duizeligheid, veranderingen in smaak
 - Kortademigheid, hoesten
 - Brandend maagzuur, braken, verstopping, diarree, opgeblazen gevoel, buikpijn, tandpijn, spijsverteringsstoornis, winderigheid, droge mond
 - Huiduitslag, jeuk
 - Gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn
 - Pijn op de borst, vermoeidheid

- Soms voorkomende bijwerkingen die bij maximaal 1 op de 100 mensen kunnen optreden worden hieronder genoemd:
 - Schimmelinfectie, virale infectie
 - Paniekaanval, moeite met denken, rusteloosheid, stemmingswisselingen, depressie, angst, hallucinaties, veranderingen in zin in seks (libidoveranderingen)
 - Epileptische aanval (insult), beven (tremor), traagheid, minder gevoelig voor aanraking
 - Conjunctivitis, oogpijn
 - Oorsuizen
 - Beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris), snelle hartslag, hartkloppingen, versneld hartritme
 - Verhoogde bloeddruk, opvlieger
 - Ontsteking van de neus, bijholten en keel, verstopte neus, keel en longen, heesheid, hooikoorts, keelirritatie, verstopte bijholten, sterke slijmafscheiding uit de neus wat hoesten veroorzaakt, loopneus
 - Rood bloed in ontlasting, geïrriteerde maag, verandering in stoelganggewoonte, boeren, mondzweren, pijnlijk tandvlees
 - Roodheid van de huid, acne, toegenomen transpiratie, nachtzweet
 - Spierkrampen, pijnlijke borstwand
 - Abnormaal vaak plassen, 's nachts plassen

- Verhoogd menstratievolume
- Borstklachten, griepachtige ziekte, koorts, zich zwak of onwel voelen
- Zeldzame bijwerkingen die bij maximaal 1 op de 1000 mensen kunnen optreden, worden hieronder genoemd:
 - Overmatige dorst
 - Zich onwel of ongelukkig voelen, vertraagd denken
 - Beroerte
 - Verhoogde spierspanning, moeite met spreken, moeite met coördinatie, verminderde smaak, veranderd slaappatroon
 - Verstoord gezichtsvermogen, verkleuring van de oogbol, verwijde pupillen, gevoeligheid voor licht, kortzichtigheid, waterige ogen
 - Onregelmatige hartslag of hartritmestoornissen
 - Keelpijn, snurken
 - Bloed in braaksel, abnormale ontlasting, beslagen tong
 - Stijve gewrichten, pijn ter hoogte van de ribben
 - Suiker in de urine, meer en vaker plassen
 - Vaginale afscheiding, verandering in seksuele prestaties
 - Koudegevoel, cyste

Hoewel hun exacte frequentie onbekend is, is bij een klein aantal mensen die proberen te stoppen met roken met behulp van CHAMPIX andere bijwerkingen waargenomen: hartaanval, zelfmoordgedachten, ernstige geestesziekte waarbij het contact met de werkelijkheid en de mogelijkheid om helder te denken of te oordelen verstoord is (psychose), veranderingen in denken of gedrag (zoals agressie en abnormaal gedrag), slaapwandelen, diabetes en hoge bloedsuikerspiegel. Er zijn ook meldingen van ernstige huidreacties, waaronder erythema multiforme (huiduitslag met onregelmatige rode vlekken), en het syndroom van Stevens-Johnson (ernstige allergische reactie met blaren op de huid, mond, rond de ogen of de geslachtsdelen) en ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem (zwellings van het gezicht, de mond of de keel). U moet stoppen met de inname van CHAMPIX en onmiddellijk contact opnemen met uw arts als uw huid begint los te laten of als u blaren krijgt of als er zwelling van het gezicht, de mond of de keel optreedt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de kaartverpakking of doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Blisters: Bewaren beneden 30°C.

Flacon: Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaaromstandigheden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is respectievelijk 0,5 mg varenicline en 1 mg varenicline
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern – CHAMPIX 0,5 mg en 1 mg filmomhulde tabletten
Microkristallijne cellulose Watervrij calciumwaterstoffosfaat Natriumcroscarmellose Watervrij colloïdaal silica Magnesiumstearaat

Tabletomhulling – CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose Titaandioxide (E171) Macrogols Triacetine

Tabletomhulling – CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose Titaandioxide (E171) Macrogols Indigokarmijn aluminiumlak (E132) Triacetine

Hoe ziet CHAMPIX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, filmomhulde, gemodificeerde capsulevormige tabletten, gemarkeerd met “Pfizer” en “CHX 0,5”
- CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauwe, filmomhulde, gemodificeerde capsulevormige tabletten, gemarkeerd met “Pfizer” en “CHX 1,0”

CHAMPIX is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

- Een startbehandelingsverpakking met 2 blisters; 1 heldere blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten en 1 heldere blister van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Een startbehandelingsverpakking met 2 blisters; 1 heldere blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg en 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten en 1 heldere blister van 28 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 2 heldere blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 2 heldere blisters van 28 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 2 heldere blisters van 14 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.

- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 2 heldere blisters van 28 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten in kaartverpakking.
- Een startbehandelingsverpakking met 2 blisters; 1 heldere blister van 11 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten en 1 heldere blister van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 2 heldere blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 4 heldere blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 8 heldere blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Een vervolgvpakking (onderhoudsdosis) met 10 heldere blisters van 14 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten in een doosje.
- Een verzegelde blauw-witte HDPE-flacon, met een kindveilige schroefdop met 56 CHAMPIX 1 mg filmomhulde tabletten, in een doos.
- Een verzegelde blauw-witte HDPE-flacon, met een kindveilige schroefdop met 56 CHAMPIX 0,5 mg filmomhulde tabletten, in een doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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