1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vareniclin axunio 0,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Vareniclincitrat, entsprechend 0.5 mg Vareniclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, kapselförmige (8 mm x 4 mm) Filmtablette mit der Prägung „0,5" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vareniclin axunio ist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Der Patient sollte für sich ein Datum festlegen, ab dem er nicht mehr raucht. Die Behandlung mit Vareniclin sollte üblicherweise 1 bis 2 Wochen vor diesem Datum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten sollten über 12 Wochen mit Vareniclin behandelt werden.
Bei Patienten, die am Ende der 12 Wochen das Rauchen erfolgreich aufgegeben haben, kann eine weitere Behandlung über 12 Wochen mit zweimal täglich 1 mg Vareniclin zur Aufrechterhaltung der Abstinenz in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Vareniclin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da die Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen der Raucherentwöhnung

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

Neuropsychiatrische Symptome

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

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

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

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

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

Psychiatrische Vorerkrankungen

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

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

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

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

Krampfanfälle

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

Therapieabbruch

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Hautreaktionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden. Darüber hinaus verändern Wirkstoffe, die das Cytochrom-P450-System beeinflussen, die Pharmakokinetik von Vareniclin wahrscheinlich nicht, da Vareniclin zu weniger als 10 % seiner Clearance metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist eine Dosisanpassung von Vareniclin nicht erforderlich.

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

Metformin

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

Cimetidin

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

Digoxin

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

Warfarin

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

Alkohol

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

Anwendung mit anderen Therapien zur Raucherentwöhnung

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Vareniclin hin (siehe Abschnitt 5.1).
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vareniclin während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Vareniclin hat einen zu vernachlässigenden oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Vareniclin kann Schwindel, Schläfrigkeit und vorübergehenden Bewusstseinsverlust verursachen und somit die Fähigkeit beeinflussen, Maschinen zu steuern und zu benutzen. Patienten wird empfohlen, nicht zu fahren, komplexe Maschinen zu bedienen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuüben, bis bekannt ist, ob dieses Arzneimittel ihre Fähigkeit beeinträchtigt, diese Tätigkeiten auszuführen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Organsystem	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Nasopharyngitis
Häufig	Bronchitis, Sinusitis
Gelegentlich	Pilzinfektionen, Virusinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	erniedrigte Thrombozytenzahl
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Gewichtszunahme, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Hyperglykämie
Selten	Diabetes mellitus, Polydipsie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Suizidales Verhalten, Aggressivität, Panikreaktion, Denkstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Depressionen*, Angstzustände*, Halluzinationen*, gesteigerte Libido, verminderte Libido
Selten	Psychosen, Somnambulismus, Verhaltensstörungen, Dysphorie, Bradyphrenie

Organsystem	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Krampfanfälle, Tremor, Lethargie, Hypästhesie
Selten	Schlaganfall, Hypertonie, Dysarthrie, Koordinationsstörungen, Hypogeusie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
Nicht bekannt	Vorübergehender Bewusstseinsverlust
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Konjunktivitis, Augenschmerzen
Selten	Skotom, Skleraverfärbungen, Mydriasis, Photophobie, Myopie, verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen, erhöhte Herzfrequenz
Selten	Vorhofflimmern, ST-Strecken-Senkung im EKG, erniedrigte T-Wellen Amplitude im EKG
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Entzündung der oberen Luftwege, Atemwegkongestion, Dysphonie, allergische Rhinitis, Rachenreizungen, Kongestion der Nasennebenhöhlen, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhoe
Selten	Kehlkopfschmerz, Schnarchen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, geblähtes Abdomen, Abdominalschmerz, Zahnschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Hämatochezie, Gastritis, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Aufstoßen, Stomatitis aphthosa, Zahnfleischschmerzen
Selten	Hämatemesis, Stuhlveränderung, belegte Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Erythem, Akne, Hyperhidrose, nächtliche Schweißausbrüche
Selten	Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelspasmen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend
Selten	Gelenksteife, Kostochondritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Pollakisurie, Nykturie
Selten	Glykosurie, Polyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Menorrhagie
Selten	Vaginaler Ausfluss, sexuelle Funktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Asthenie, Unwohlsein
Selten	Kältegefühl, Zyste
Untersuchungen	
Häufig	Abnormer Leberfunktionstest
Selten	Abnorme Samenanalyse, erhöhtes C-reaktives Protein, erniedrigtes Calcium im Blut

* geschätzte Häufigkeiten aus einer Kohortenbeobachtungsstudie nach Markteinführung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien vor der Markteinführung wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung sollten nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Vareniclin war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt jedoch keine Erfahrungen mit der Dialysierbarkeit nach einer Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Vareniclin bindet mit einer hohen Affinität und Selektivität an die neuronalen α4β2-nikotinergen Acetylcholinrezeptoren, wo es als partieller Agonist wirkt – d. h. als Substanz, die sowohl agonistische (mit geringerer intrinsischer Wirkung als Nikotin) als auch in Gegenwart von Nikotin antagonistische Wirkungen zeigt.

Elektrophysiologische *In-vitro*-Studien und neurochemische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin an neuronale α4β2-nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und die rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, jedoch auf einem wesentlich niedrigeren Niveau als Nikotin. Nikotin konkurriert mit Vareniclin um die gleiche humane α4β2-nAChR-Bindungsstelle. Allerdings besitzt Vareniclin eine höhere Affinität. Daher kann Vareniclin die Fähigkeit von Nikotin, die α4β2-Rezeptoren voll zu aktivieren und damit das mesolimbische Dopaminsystem zu stimulieren, wirksam blockieren, also den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den α4β2-Rezeptorsubtyp (Ki = 0,15 nM) als an andere Nikotinrezeptoren (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3 400 nM) bzw. an nicht nikotinerge Rezeptoren und Transporter (Ki > 1 µM, außer an 5-HT3-Rezeptoren:
Ki = 350 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit von Vareniclin bei der Raucherentwöhnung beruht auf der Wirkung von Vareniclin als partieller Agonist am α4β2-Nikotinrezeptor, wo die Bindung einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern (agonistische Wirkung), während gleichzeitig eine Reduktion des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird, und zwar durch eine Blockade der Bindung von Nikotin an α4β2-Rezeptoren (antagonistische Wirkung).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

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

	Studie 1 (n = 1.022)		Studie 2 (n = 1.023)	
	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52	4W-CQR	CA Woche 9 bis 52
Vareniclin	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 Vareniclin vs. Placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001

Odds Ratio Vareniclin vs. Bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 P=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 P=0,0062

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

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

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

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

Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit Vareniclin oder Placebo behandelten Probanden

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

*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

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

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

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

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

Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit Vareniclin oder Placebo behandelten Probanden

	Vareniclin n = 249	Placebo n = 245	Odds Ratio (95%-KI), p-Wert

CA* Woche 9 bis 12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55), p < 0,0001
CA* Woche 9 bis 52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41), p < 0,0001

*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

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

Rate der kontinuierlichen Abstinenz bei mit Vareniclin oder Placebo behandelten Probanden

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

*CA: Rate der kontinuierlichen Abstinenz

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

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

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

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

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

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

eignis war bei rauchenden Patienten mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor höher als bei rauchenden Patienten ohne einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor.

Die Raten für die Gesamtmortalität beliebiger Ursache (Vareniclin: 6 [0,14 %]; Placebo: 7 [0,25 %]) und für die kardiovaskuläre Mortalität (Vareniclin: 2 [0,05 %]; Placebo: 2 [0,07 %]) waren in den Vareniclin-Studienarmen und den Placebo-Armen der Metaanalyse ähnlich.

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

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

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

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

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

Personen mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Vareniclin (1 mg zweimal täglich) zur Raucherentwöhnung bei Personen mit leichter bis mäßiger COPD wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt. In dieser Studie über 52 Wochen wurden die Patienten für 12 Wochen behandelt, gefolgt von einer therapiefreien Phase von 40 Wochen.

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

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

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

Personen mit Major Depression in der Anamnese
Die Wirksamkeit von Vareniclin wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 525 Patienten mit einer Vorgeschichte einer Major Depression in den vergangenen 2 Jahren oder unter deren stabiler Behandlung gezeigt. Die Entwöhnungsraten in diesem Personenkreis waren gleich zu denen, die für die allgemeine Bevölkerung berichtet wurden. Die Rate der kontinuierlichen Abstinenz von Woche 9 bis Woche 12 betrug 35,9 % in der Vareniclinbehandlungsgruppe bzw. 15,6 % in der Placebogruppe

[OR 3,35 (95%-KI: 2,16 bis 5,21)], von Woche 9 bis Woche 52 betrugen die Werte 20,3 % bzw. 10,4 % [OR 2,36 (95%-KI: 1,40 bis 3,98)].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

UE = unerwünschtes Ereignis; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

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

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

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

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

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

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

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

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

UE = unerwünschtes Ereignis; [a]Schweregrad = UE schwerer Intensität; [b] Schweregrad = UE mäßig schwerer und schwerer Intensität; NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

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

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

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

NET = Nikotinersatztherapie-Pflaster

In der psychiatrischen Kohorte wurden keine vollzogenen Suizide berichtet.

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

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

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	Nicht-psychiatrische Kohorte	**Psychiatrische Kohorte**
CA 9 bis 12 n/N (%)		
Vareniclin	382/1.005 (38,0%)	301/1.032 (29,2%)
Bupropion	261/1.001 (26,1%)	199/1.033 (19,3%)
NET	267/1.013 (26,4%)	209/1.025 (20,4%)
Placebo	138/1.009 (13,7%)	117/1.026 (11,4%)
Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert		
Vareniclin vs. Placebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NET vs. Placebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Vareniclin vs. Bupropion	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Vareniclin vs. NET	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
CA 9 bis 24 n/N (%)		
Vareniclin	256/1.005 (25,5%)	189/1.032 (18,3%)
Bupropion	188/1.001 (18,8%)	142/1.033 (13,7%)
NET	187/1.013 (18,5%)	133/1.025 (13,0%)
Placebo	106/1.009 (10,5%)	85/1.026 (8,3%)
Behandlungsvergleich: Odds Ratio (95%-KI), p-Wert		
Vareniclin vs. Placebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropion vs. Placebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001

	Nicht-psychiatrische Kohorte	Psychiatrische Kohorte
NET vs. Placebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24: 2,20), p = 0,0007
Vareniclin vs. Bupropion	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Vareniclin vs. NET	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

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

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

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

Analysen von klinischen Studien:

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

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

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

* Davon berichtete jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm von suizidalem Verhalten
** Patienten mit Ereignissen, die bis zu 30 Tage nach der Behandlung auftraten; % sind nicht nach Studie gewichtet # RR der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre

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

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

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

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

Beobachtungsstudien

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vareniclin wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 312 Patienten im Alter von 12 bis 19 Jahren untersucht, die in den 30 Tagen vor der Aufnahme in die Studie im Durchschnitt mindestens 5 Zigaretten pro Tag rauchten und mindestens 4 Punkte im Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit aufwiesen. Die Patienten wurden nach Alter (12–16 bzw. 17–19 Jahre) und nach Körpergewicht (≤ 55 kg bzw. > 55 kg) stratifiziert. Nach einer zweiwöchigen Titration erhielten auf Vareniclin randomisierte Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg zweimal täglich 1 mg (Gruppe mit hoher Dosis) oder zweimal täglich 0,5 mg (Gruppe mit niedriger Dosis). Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 55 kg erhielten zweimal täglich 0,5 mg (Gruppe mit hoher Dosis) oder einmal täglich 0,5 mg (Gruppe mit niedriger Dosis).
Die Behandlung wurde 12 Wochen lang fortgesetzt. Anschließend folgte eine 40-wöchige Phase ohne Behandlung. Während der gesamten Studie fand eine altersentsprechende Beratung statt.

Die folgende Tabelle zur oben genannten Studie an Kindern und Jugendlichen zeigt den Vergleich der Rate der kontinuierlichen Abstinenz (continuous abstinence rate, CAR) von Woche 9–12, mit Bestätigung mittels Cotinin-Test im Urin, für den vollständigen Analysesatz der Studienpopulation insgesamt und für die Population zwischen 12 und 17 Jahren.

CAR 9–12 (%)	Gesamt n/N (%)	12–17-Jährige n/N (%)
Hohe Dosis Vareniclin	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Niedrige Dosis Vareniclin	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Behandlungsvergleich	**Odds Ratio in CAR 9–12 (95-%-KI) [p-Wert]**	
Hohe Dosis Vareniclin vs. Placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Niedrige Dosis Vareniclin vs. Placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

** Dieser p-Wert wird nicht als statistisch signifikant eingestuft. Das im Vorfeld definierte statistische Testverfahren wurde beendet, nachdem für den Behandlungsvergleich der hohen Dosis Vareniclin vs. Placebo in der Studie insgesamt keine statistische Signifikanz erreicht wurde.*

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin Cytochrom-P450-Enyzme (IC50 > 6 400 ng/ml) nicht hemmt. Die untersuchten P-450-Enzyme waren: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5. Auch bei humanen Hepatozyten hat Vareniclin in vitro die Aktivität der Cytochrom-P450- Enzyme 1A2 und 3A4 nicht induziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Vareniclin die Pharmakokinetik von Substanzen verändert, die hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Enyzme metabolisiert werden.

Elimination

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

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachdosierung von Vareniclin wurde an Jugendlichen im Alter von 12 bis (einschließlich) 17 Jahren untersucht. Sie war annähernd dosisproportional im untersuchten Dosisbereich von 0,5 bis 2 mg täglich. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg war die systemische Exposition im Steady State, bestimmt durch die $AUC_{(0-24)}$, bei gleicher Dosis vergleichbar mit den Werten bei Erwachsenen. Bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 55 kg war die systemische Exposition im Steady State nach Gabe von zweimal täglich 0,5 mg Vareniclin durchschnittlich höher (um ca. 40 %) im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen. Vareniclin wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da die Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Propylgallat (E310)
Citronensäure (E330)

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

32 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PE/PVdC//Al) mit 28 oder 56 Filmtabletten

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC/PE/PVdC//Al) mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss (PP) mit 56 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg
Deutschland
E-Mail: medinfo@axunio.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7019523.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.06.2025

10. STAND DER INFORMATION

07.06.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig