República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3562-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-42182301-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-42182301-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CHAMPIX / VARENICLINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VARENICLINA 0,5 mg – 1 mg; aprobada por Certificado N° 53.460.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CHAMPIX / VARENICLINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VARENICLINA 0,5 mg – 1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.460, cuando el

mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-42182301-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:10:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.24 11:10:39 -03'00'

ORIGINAL

CHAMPIX
VARENICLINA
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **INDUSTRIA ALEMANA**

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

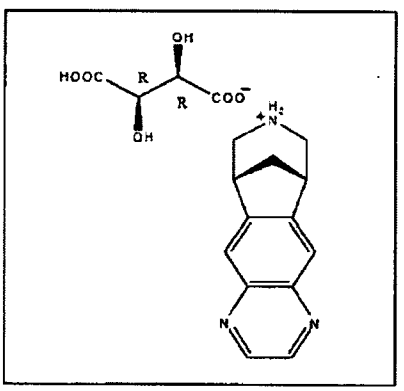
COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:	**0,5 mg**	**1 mg**
Tartrato de vareniclina (como base)	0,5 mg	1 mg
Celulosa microcristalina	62,57 mg	125,13 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	33,33 mg	66,66 mg
Croscarmelosa sódica	2,00 mg	4,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg	1,00 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg	1,50 mg
Opadry blanco	4,00 mg	-------
Opadry azul	-------	8,00 mg
Opadry claro	0,50 mg	1,00 mg

INDICACIONES
CHAMPIX está indicado como ayuda en el tratamiento de cesación tabáquica.

ACCION TERAPEUTICA
Otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso, drogas usadas en trastornos adictivos, drogas usadas en la dependencia a nicotina
Código ATC: N07BA03

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS
DESCRIPCIÓN
CHAMPIX comprimidos, contiene el principio activo vareniclina (como sal de tartrato), un agonista parcial selectivo del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos de la acetilcolina.
La vareniclina, como sal de tartrato, es un sólido blanco, blanquecino o amarillento que tiene la siguiente designación química: 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6*H*-pirazino[2,3-h][3]benzazepina, (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanedioato (1:1). Es sumamente soluble en agua. El tartrato de vareniclina tiene un peso molecular de 361,35 Daltons y su fórmula molecular es $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$. Su estructura química es la siguiente:



LLD_Arg_USPI_05Jun2018_v2.0

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

EE/2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
La vareniclina es un agonista parcial selectivo del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos de la acetilcolina; se une con gran afinidad y selectividad al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina. Se cree que la eficacia de CHAMPIX en la cesación tabáquica es el resultado de la actividad de la vareniclina en un subtipo de receptor nicotínico donde su unión produce una actividad agonista, a la vez que simultáneamente impide la unión de la nicotina al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores.
Los estudios electrofisiológicos realizados *in vitro* y los estudios neuroquímicos realizados *in vivo* demostraron que la vareniclina se une al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina y estimula los receptores, pero en un grado significativamente inferior que la nicotina. La vareniclina bloquea la capacidad de la nicotina de activar los receptores $\alpha_4\beta_2$ y, de este modo, la capacidad de estimular el sistema dopamínico mesolímbico a nivel nervioso central, que se cree que es el mecanismo neuronal que origina el refuerzo de la adicción y la gratificación que se experimenta al fumar. La vareniclina es sumamente selectiva y se une con mayor potencia a los receptores $\alpha_4\beta_2$ que a cualquier otro receptor nicotínico (>500 veces más que a los receptores $\alpha_3\beta_4$, >3.500 veces más que a los receptores α_7, >20.000 veces más que a los receptores $\alpha_1\beta\gamma\delta$) o a los receptores y transportadores no nicotínicos (>2.000 veces). La vareniclina también se une con afinidad moderada (Ki = 350 nM) al receptor 5-HT3.

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción
Las concentraciones plasmáticas máximas de vareniclina se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de su administración oral. Tras la administración de múltiples dosis orales de vareniclina, se alcanzaron concentraciones en estado de equilibrio dentro de los 4 días. Dentro del intervalo de dosis recomendado, la vareniclina presenta una farmacocinética lineal tras la administración de una dosis única o de dosis repetidas. En un estudio de equilibrio de masa, la absorción de la vareniclina fue virtualmente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica fue elevada (90%). La biodisponibilidad oral de la vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora del día en que se la administre.

Distribución
La unión de la vareniclina a las proteínas plasmáticas es baja ($\leq$ 20%) e independiente tanto de la edad como de la función renal.

Eliminación
La vida media de eliminación de la vareniclina es de 24 horas aproximadamente.

Metabolismo
La vareniclina exhibe un metabolismo mínimo y el 92% se excreta intacta en la orina.

Excreción
La eliminación renal de la vareniclina se realiza principalmente a través de filtración glomerular y secreción tubular activa, posiblemente a través del transportador de cationes orgánicos OCT2.

Poblaciones especiales
No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la vareniclina en función de la edad, la raza, el sexo, la condición de fumador o el uso de medicamentos concomitantes, tal como se ha demostrado en estudios farmacocinéticos específicos y en estudios farmacocinéticos poblacionales.

Insuficiencia renal
La farmacocinética de la vareniclina no se ve afectada en los pacientes con deterioro leve de la función renal (clearance de creatinina estimado >50 ml/min y ≤80 ml/min). En los pacientes con deterioro moderado de la función renal (clearance de creatinina estimado ≥30 ml/min y ≤50

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-2020-15010786-APN-DERM#ANMAT

ml/min), la exposición a la vareniclina aumentó 1,5 veces en comparación con los pacientes con función renal normal (clearance de creatinina estimado >80 ml/min). En los pacientes con deterioro grave de la función renal (clearance de creatinina estimado <30 ml/min), la exposición a la vareniclina aumentó 2,1 veces. En los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a una sesión de tres horas de hemodiálisis tres días a la semana, la exposición a la vareniclina aumentó 2,7 veces después de la administración de 0,5 mg una vez al día durante 12 días. La $C_{máx}$ y el ABC plasmáticos de la vareniclina en este contexto fueron similares a los de los pacientes sanos que recibieron alrededor de 1 mg dos veces al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Además, en los pacientes con ERT, la vareniclina se eliminó eficazmente mediante la hemodiálisis (ver SOBREDOSIFICACIÓN).

Edad: Pacientes geriátricos
Un estudio farmacocinético en el cual se combinaron dosis únicas y múltiples demostró que la farmacocinética de 1 mg de vareniclina administrada una vez o dos veces al día a 16 voluntarios sanos, fumadores, de edad avanzada (65 a 75 años), de ambos sexos, durante 7 días consecutivos fue similar a la que se observó en voluntarios más jóvenes.

Edad: Pacientes pediátricos
Debido a que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de CHAMPIX en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes menores de 18 años.
Se ha investigado la farmacocinética de dosis únicas y múltiples de vareniclina en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (inclusive) y fue aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango estudiado de 0,5 mg a 2 mg diarios. La exposición sistémica en estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal >55 kg, según lo evaluado por el ABC (0-24), fue comparable a la observada para las mismas dosis en la población adulta. Cuando se administró 0,5 mg dos veces al día, la exposición diaria en estado estacionario de vareniclina fue, en promedio, mayor (por aproximadamente el 40%) en pacientes adolescentes con un peso corporal ≤55 kg en comparación con la observada en la población adulta.

Insuficiencia hepática
Debido a que la vareniclina no presenta un metabolismo hepático significativo, su farmacocinética no debería verse afectada en los pacientes con insuficiencia hepática.

Estudios Clínicos
La eficacia de CHAMPIX en la cesación tabáquica se demostró en seis estudios clínicos en los cuales se trató con CHAMPIX a 3.659 fumadores crónicos de cigarrillos (≥10 cigarrillos por día). En todos los estudios clínicos, la abstinencia del fumar se determinó mediante lo informado por los pacientes y se verificó mediante la medición del monóxido de carbono exhalado (CO ≤10 ppm) en visitas semanales. Con excepción del estudio de fase 2 inicial (Estudio 1) y el estudio de mantenimiento de la abstinencia (Estudio 6), los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y seguimiento durante 40 semanas después del tratamiento. La mayoría de los participantes de estos estudios fueron de raza blanca (79% - 96%). En todos los estudios se inscribió un número prácticamente igual de hombres y de mujeres. El promedio de edad de los sujetos de estos estudios fue de 43 años. En promedio, los pacientes habían fumado aproximadamente 21 cigarrillos por día durante un promedio de aproximadamente 25 años. Los participantes fijaron una fecha para dejar de fumar (fecha establecida de cesación) y la administración comenzó 1 semana antes de esta fecha.
Se llevaron a cabo siete estudios adicionales para evaluar la eficacia de CHAMPIX en pacientes con enfermedad cardiovascular, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en pacientes a quienes se les indicó seleccionar su fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento, en pacientes con síndrome depresivo mayor, en pacientes que han intentado dejar de fumar con CHAMPIX y que no tuvieron éxito o sufrieron recaídas luego del tratamiento, en pacientes con o sin antecedentes de desórdenes psiquiátricos, que fueron convocados en un estudio post marketing de seguridad neuropsiquiátrica (ver ADVERTENCIAS), y en pacientes que no fueron capaces o no estaban de acuerdo en dejar de fumar abruptamente, a los cuales se los instruyó a dejar de fumar gradualmente.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En todos los estudios se les entregó a los participantes un folleto educativo sobre cesación tabáquica y se les brindó una charla de asesoramiento sobre cesación tabáquica de 10 minutos de duración en cada visita semanal de tratamiento, de acuerdo con los lineamientos de la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica [*Agency for Healthcare Research and Quality*].

Inicio de la abstinencia

Estudio 1: Se trató de un estudio de intervalo de dosis de seis semanas de duración en el cual se comparó a CHAMPIX con un placebo. Este estudio aportó evidencias iniciales de que CHAMPIX, en una dosis total de 1 mg por día o 2 mg por día, era eficaz como ayuda en la cesación tabáquica.

Estudio 2: En este estudio realizado con 627 sujetos, se compararon dosis de 1 mg diario y 2 mg diarios de CHAMPIX con un placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas (incluida una semana de titulación de la dosis) y se les realizó un seguimiento de 40 semanas después del tratamiento. CHAMPIX se administró en dos dosis divididas. Cada dosis de CHAMPIX se administró en dos regímenes diferentes, con o sin titulación inicial de la dosis, para explorar el efecto de los diferentes regímenes posológicos sobre la tolerabilidad. En los grupos de dosis titulada, ésta se incrementó a lo largo de una semana, y la dosis completa se alcanzó al comenzar la segunda semana de tratamiento. Para los análisis de la eficacia se combinaron los grupos con dosis titulada y sin titular.

El 45% de los sujetos tratados con CHAMPIX 1 mg por día (0,5 mg 2 veces al día) y el 51% de los sujetos tratados con 2 mg al día (1 mg 2 veces al día) se mantuvo en abstinencia continua, confirmada mediante el nivel de CO; durante las semanas 9 a 12, en comparación con 12 sujetos del grupo tratado con el placebo (Figura 1). Además, el 31% del grupo tratado con 1 mg diario y el 31% del grupo tratado con 2 mg diarios mantuvieron una abstinencia continua desde una semana a partir de la FEC (Fecha de Cesación) hasta el fin del tratamiento, en comparación con el 8% del grupo tratado con placebo.

Estudio 3: Este estudio de dosis flexible en el cual participaron 312 pacientes analizó el efecto de una estrategia de dosis titulada por el paciente, tanto para CHAMPIX como para el placebo. Después de una semana inicial de titulación a una dosis de 0,5 mg dos veces al día, los participantes podían ajustar la dosis con la frecuencia que desearan, entre un mínimo de 0,5 mg por día y un máximo de 1 mg 2 veces al día. El 69% de los pacientes titularon hasta la máxima dosis permitida en algún momento del estudio. En el 44% de los pacientes, la dosis modal escogida fue de 1 mg 2 veces al día; en apenas algo más de la mitad de los participantes del estudio, la dosis modal escogida fue de 1 mg/día o inferior.

De los sujetos tratados con CHAMPIX, el 40% se mantuvo en abstinencia continua confirmada mediante la medición de CO durante las semanas 9 a 12, en comparación con el 12% del grupo tratado con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de CHAMPIX mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, en comparación con el 9% del grupo tratado con placebo.

Estudio 4 y Estudio 5: Estos estudios doble ciego idénticos compararon CHAMPIX 2 mg por día, bupropión de liberación sostenida (SR) 150 mg 2 veces al día. Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y seguimiento durante las 40 semanas posteriores al tratamiento. La dosis de 1 mg 2 veces al día de CHAMPIX se alcanzó usando una titulación de 0,5 mg por día durante los 3 primeros días, seguida de una dosis de 0,5 mg 2 veces al día durante los próximos 4 días. La dosis de bupropión SR 150 mg 2 veces al día se alcanzó usando una titulación de 150 mg diarios durante 3 días. En el Estudio 4 hubo 1022 participantes y en el Estudio 5 hubo 1023 participantes. Se excluyó a los pacientes no aptos para recibir tratamiento con bupropión o a los pacientes que ya habían recibido bupropión.

En el Estudio 4, los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada mediante la medición del CO durante las semanas 9 a 12 (44%) que los pacientes tratados con bupropión SR (30%) o placebo (17%). La tasa de cesación con el bupropión SR también fue superior a la que se obtuvo con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de CHAMPIX mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, en comparación con el 12% del grupo tratado con placebo y el 23% del grupo tratado con bupropión SR.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Del mismo modo, en el Estudio 5, los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada mediante la medición del CO durante las semanas 9 a 12 (44%) que los pacientes tratados con bupropión SR (30%) o placebo (18%). La tasa de cesación con el bupropión SR también fue superior a la que se obtuvo con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de CHAMPIX mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, en comparación con el 11% del grupo tratado con placebo y el 21% del grupo tratado con bupropión SR.

Figura 1: Abstinencia continua, semanas 9 a 12

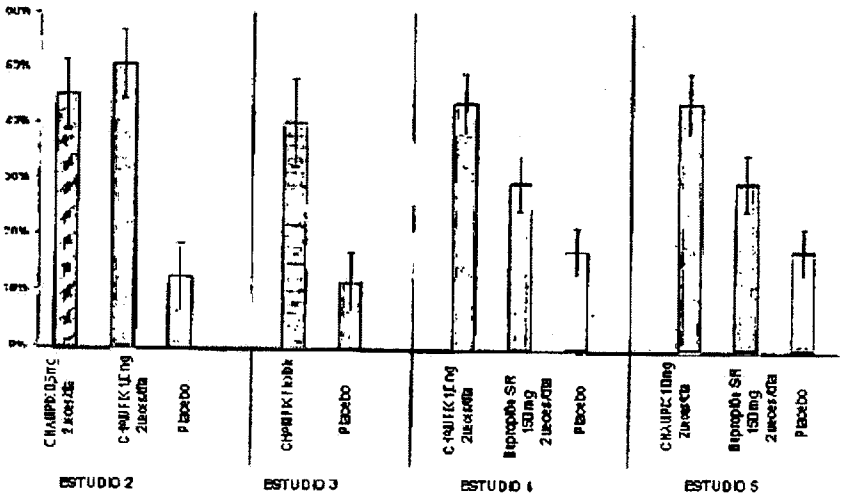


Tabla 1: Abstinencia continua, semanas 9 a 12 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios

	CHAMPIX 0,5 mg 2 veces al día	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	CHAMPIX Flexible	Bupropión SR	Placebo
Estudio 2	45 % (39%, 51%)	51% (44%, 57%)			12% (6%, 18%)
Estudio 3			40% (32%, 48%)		12% (7%, 17%)
Estudio 4		44% (38%, 49%)		30% (25%, 35%)	17% (13%, 22%)
Estudio 5		44% (38%, 49%)		30% (25%, 35%)	18% (14%, 22%)

Necesidad de fumar
En base a las respuestas al Breve Cuestionario sobre Necesidad de Fumar y el punto "Necesidad de fumar" de la escala de Supresión Nicotínica de Minnesota, CHAMPIX redujo la necesidad de fumar en comparación con el placebo.

Abstinencia a largo plazo
En los estudios 1 a 5 hubo un seguimiento de 40 semanas a partir de la finalización del tratamiento. En cada uno de los estudios, los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron mayor probabilidad de

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

mantener la abstinencia a lo largo del período de seguimiento que los pacientes tratados con el placebo (Figura 2, Tabla 2).

Figura 2: Abstinencia continua, semanas 9 a 52

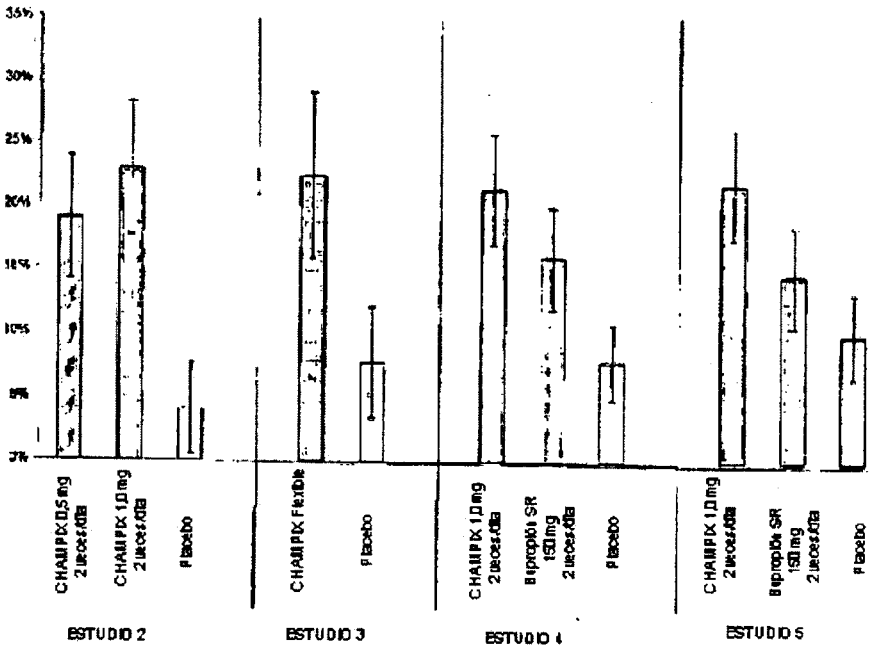


Tabla 2: Abstinencia continua, semanas 9 a 52 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios

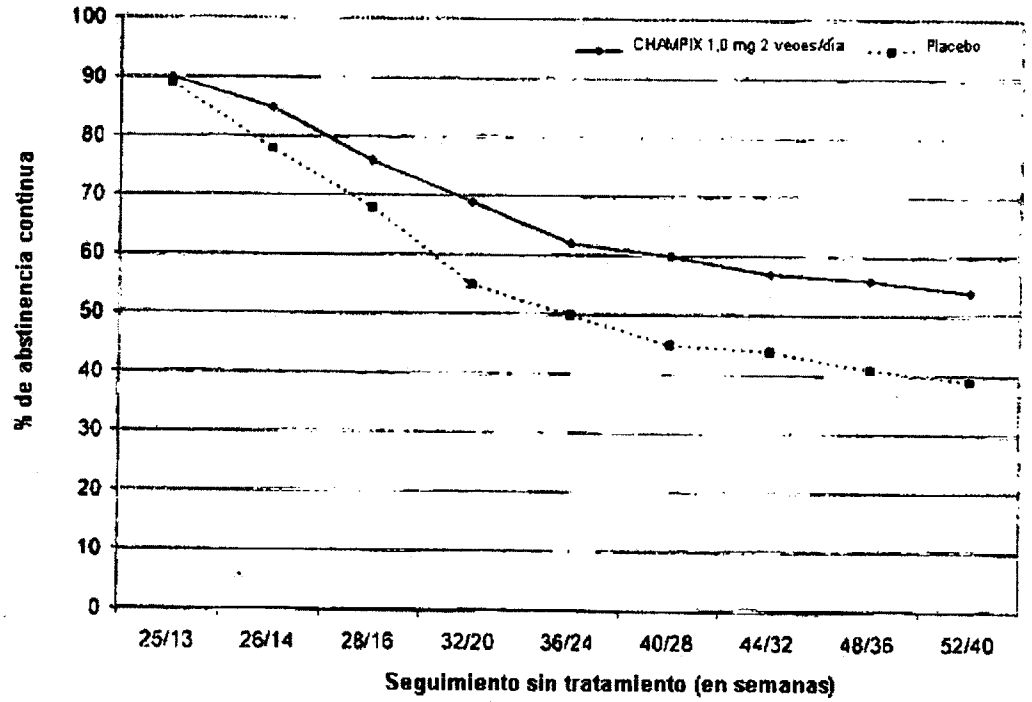
	CHAMPIX 0,5 mg 2 veces al día	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	CHAMPIX Flexible	Bupropión SR	Placebo
Estudio 2	19% (14%, 24%)	23% (18%, 28%)			4% (1%, 8%)
Estudio 3			22% (16%, 29%)		8% (3%, 12%)
Estudio 4		21% (17%, 26%)		16% (12%, 20%)	8% (5%, 11%)
Estudio 5		22% (17%, 26%)		14% (11%, 18%)	10% (7%, 13%)

Estudio 6: En este estudio se evaluó el efecto de 12 semanas adicionales de tratamiento con CHAMPIX sobre la probabilidad de abstinencia a largo plazo. Los pacientes de este estudio (n=1.927) fueron tratados en forma abierta con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que habían dejado de fumar en la Semana 12 fueron aleatorizados a un tratamiento doble ciego con CHAMPIX (1 mg 2 veces al día) o placebo durante 12 semanas más y luego se les realizó un seguimiento durante 28 semanas posteriores al tratamiento.
La tasa de abstinencia continua desde la Semana 13 hasta la Semana 24 fue mayor en los pacientes que continuaron el tratamiento con CHAMPIX (70%) que en los sujetos a los que se les comenzó a administrar el placebo (50%). La superioridad sobre el placebo también se mantuvo durante las 28 semanas de seguimiento después del tratamiento (CHAMPIX 54% y placebo 39%).

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En la siguiente Figura 3, el eje X presenta la semana de estudio, permitiendo comparar los grupos en momentos similares después de la suspensión del tratamiento con CHAMPIX. El seguimiento posterior al tratamiento con CHAMPIX comienza en la Semana 13 para el grupo de placebo y en la Semana 25 para el grupo de CHAMPIX. El eje Y representa el porcentaje de participantes que mantuvieron la abstinencia durante la última semana de tratamiento con CHAMPIX y continuaron la abstinencia en el momento indicado.

Figura 3: Tasa de abstinencia continua durante el seguimiento sin tratamiento



Sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CHAMPIX se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de sujetos de ≥35 años con EPOC leve o moderada con volumen espiratorio forzado $(VEF)_1$, capacidad vital forzada (CVF) posterior al uso del broncodilatador de <70% y VEF_1 ≥50% del valor normal previsto. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=223) o placebo (n=237) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 41%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 9%) y de la semana 9 a la 52 (el 19%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 6%).

Tabla 3: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

	Semanas 9 a 12		Semanas 9 a 52	
	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo
Estudio de EPOC	41% (34%, 47%)	9% (6%, 13%)	19% (14%, 24%)	6% (3%, 9%)

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Sujetos con enfermedad cardiovascular y otros análisis cardiovasculares
Se evaluó CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de sujetos de 35 a 75 años con enfermedad cardiovascular estable documentada (diagnósticos distintos de hipertensión o sumados a esta) que se les había diagnosticado durante más de 2 meses. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=353) o placebo (n=350) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 47%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 14%) y de la semana 9 a la 52 (el 20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 7%).

Tabla 4: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV)

	Semanas 9 a 12		Semanas 9 a 52	
	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo
Estudio de ECV	47% (42%, 53%)	14% (11%, 18%)	20% (16%, 24%)	7% (5%, 10%)

En un ensayo clínico controlado por placebo en el cual CHAMPIX se administró a pacientes con enfermedad cardiovascular estable, con aproximadamente 350 pacientes por grupo de tratamiento, la mortalidad general y cardiovascular fue inferior en los pacientes tratados con CHAMPIX, aunque ocurrieron determinados eventos cardiovasculares no mortales con mayor frecuencia en pacientes tratados con CHAMPIX que en pacientes tratados con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS). En la tabla 5 más abajo puede verse la incidencia de defunciones y una selección de eventos cardiovasculares graves no mortales que ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con CHAMPIX, en comparación con el grupo del placebo. Estos eventos fueron adjudicados por un comité independiente que obró a ciegas. Los eventos cardiovasculares graves no mortales que no aparecen en la lista ocurrieron con la misma incidencia o con mayor frecuencia en el grupo del placebo. Los pacientes con más de un evento cardiovascular del mismo tipo han sido contabilizados solo una vez por hilera. Algunos de los pacientes que requerían revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del manejo de un infarto de miocardio no mortal y hospitalización por angina.

Tabla 5. Mortalidad y eventos cardiovasculares graves no mortales adjudicados en el ensayo de CHAMPIX controlado por placebo, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable

Mortalidad y eventos cardiovasculares	**CHAMPIX (N=353) n (%)**	**Placebo (N=350) n (%)**
Mortalidad (cardiovascular y general hasta las 52 semanas)		
Muertes cardiovasculares	1 (0,3)	2 (0,6)
Mortalidad general	2 (0,6)	5 (1,4)
Eventos cardiovasculares no mortales (tasa bajo CHAMPIX > Placebo)		
Hasta 30 días después del tratamiento		
Infarto de miocardio no mortal	4 (1,1)	1 (0,3)
Accidente cerebrovascular no mortal	2 (0,6)	0 (0)
Más allá de 30 días después del tratamiento y hasta las 52 semanas		
Infarto de miocardio no mortal	3 (0,8)	2 (0,6)
Necesidad de revascularización coronaria	7 (2,0)	2 (0,6)
Hospitalización por angina de pecho	6 (1,7)	4 (1,1)
Ataque transitorio de isquemia	1 (0,3)	0 (0)

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

	Diagnóstico nuevo de enfermedad vascular periférica (EVP) u hospitalización por algún procedimiento de EVP	5 (1,4)	2 (0,6)

Después del estudio de ECV, se realizó un metanálisis de 15 ensayos clínicos de ≥ 12 semanas de duración del tratamiento, que incluyó 7002 pacientes (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), para evaluar sistemáticamente la seguridad CV de CHAMPIX. El estudio en pacientes con ECV estable descripto anteriormente se incluyó en el metanálisis. Hubo menores tasas de mortalidad por todas las causas (CHAMPIX 6 [0.14%], placebo 7 [0.25%]) y la mortalidad CV (CHAMPIX 2 [0.05%]; placebo 2 [0.07%]) en los grupos CHAMPIX en comparación con el grupo placebo en el metanálisis.
El análisis clave de seguridad CV incluyó la ocurrencia y el momento de un resultado final compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definido como muerte CV, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no mortal. Estos eventos incluidos en el resultado final fueron adjudicados por un comité ciego e independiente. En general, se produjo una pequeña cantidad de MACE en los ensayos incluidos en el metanálisis, como se describe en la Tabla 6. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes con enfermedad CV conocida.

Tabla 6. Número de casos de MACE, coeficiente de riesgo y diferencia de frecuencia en un metanálisis de 15 ensayos clínicos que comparan CHAMPIX con placebo *

	CHAMPIX N=4190	Placebo N=2812
Casos MACE, n (%)	13 (0,31%)	6 (0,21%)
Exposición paciente/años	1316	839
Coeficiente de Riesgo (IC 95%)		
	1,95 (0,79, 4,82)	
Coeficiente de diferencia por 1,000 pacientes/año		
	6,30 (-2,40, 15,10)	

* Incluye MACE que ocurre hasta 30 días después del tratamiento.

El metanálisis mostró que la exposición a CHAMPIX resultó en un coeficiente de riesgo para MACE de 1,95 (intervalo de confianza del 95% de 0,79 a 4,82) para pacientes de hasta 30 días después del tratamiento; esto es equivalente a un aumento estimado de 6,3 eventos MACE por 1000 años-paciente de exposición. El metanálisis mostró tasas más altas de criterios de valoración CV en pacientes tratados con CHAMPIX en comparación con placebo en diferentes marcos de tiempo y análisis de sensibilidad pre-especificados, que incluían diversas agrupaciones de estudio y resultados CV. Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos, fueron consistentes. Debido a que el número de eventos fue pequeño en general, el poder para encontrar una diferencia estadísticamente significativa en una señal de esta magnitud es bajo.
Además, se agregó un análisis de resultado final cardiovascular al estudio de resultado de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización junto con una extensión sin tratamiento, (ver Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Estudios clínicos).

Sujetos con trastorno depresivo mayor
Se evaluó CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de sujetos de 18 a 75 años con trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos (DSM-IV TR). Los sujetos medicados debían haber estado en tratamiento con un antidepresivo estable durante al menos los dos meses anteriores. Los sujetos no medicados debían haber experimentado un episodio depresivo importante durante los dos años anteriores, que hubiera sido tratado exitosamente. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=256) o placebo (n=269) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (36%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (16%) y de la semana 9 a la 52 (20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (10%).

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada legal
Pfizer S.R.L.

Tabla7: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudio en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)

	Semanas 9 a 12		Semanas 9 a 52	
	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo
Estudio de TDM	36% (30%, 42%)	16% (11%, 20%)	20% (15%, 25%)	10% (7%, 14%)

Instrucciones alternativas para establecer una fecha para dejar de fumar
CHAMPIX se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo donde se indicó a los pacientes que seleccionaran una fecha para dejar de fumar entre el Día 8 y el Día 35 de tratamiento. Los sujetos fueron aleatorizados 3:1 para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=486) o placebo (n=165) durante 12 semanas de tratamiento, y se realizó un seguimiento de ellos durante otras 12 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 54%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (el 19%) y de la semana 9 a la 24 (el 35%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 13%).

Enfoque gradual para dejar de fumar:
La vareniclina fue evaluada en un estudio controlado con placebo doble ciego de 52 semanas en 1510 sujetos que no fueron capaces o no estaban dispuestos a dejar de fumar dentro de las cuatro semanas, pero estaban dispuestos a reducir gradualmente su consumo de tabaco durante un período de 12 semanas antes de dejar de fumar. Los sujetos fueron asignados al azar a vareniclina 1 mg dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas y un seguimiento post-tratamiento hasta la semana 52. Los sujetos fueron instruidos a reducir el número de cigarrillos fumados por lo menos en 50 por ciento al final de las primeras cuatro semanas de tratamiento, seguido de una reducción adicional del 50 por ciento desde la semana cuatro a la semana ocho del tratamiento, con el objetivo de alcanzar la abstinencia completa en 12 semanas. Después de la fase inicial de reducción de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron un índice de abstinencia continua mayor en comparación con el placebo de la semana 15 a 24 (32,1% vs 7%) y de la semana 15 a la 52 (24% vs 6%)

Estudio de re-tratamiento
CHAMPIX se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes que ya habían hecho el intento de dejar de fumar con CHAMPIX y no habían tenido éxito en dejar o tuvieron una recaída luego de terminar el tratamiento. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=249) o placebo (n=245) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes que se incluyeron en este estudio ya habían recibido CHAMPIX en un intento de cesación tabáquica (con una duración total del tratamiento de al menos dos semanas) al menos tres meses antes de su ingreso al estudio, y habían vuelto a fumar durante al menos cuatro semanas.
Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (45%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (12%) y de la semana 9 a la 52 (20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (3%).

Tabla 8: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudio de re-tratamiento

	Semanas 9 a 12		Semanas 9 a 52	
	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo
Estudio de re-tratamiento	45% (39%, 51%)	12% (8%, 16%)	20% (15%, 25%)	3% (1%, 5%)

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Resultado del estudio de seguridad neuropsiquiátrica post-comercialización
Se evaluó CHAMPIX en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, con placebo y principio activo que incluía pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos (cohorte no psiquiátrica, N = 3912) y con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N = 4003). Los pacientes de 18-75 años de edad que fumaban 10 o más cigarrillos al día fueron asignados al azar 1: 1: 1 a CHAMPIX 1 mg 2 veces al día , bupropión SR 150 mg 2 veces al día, y parche de nicotina (NRT) 21 mg/día con principio activo o placebo, para un período de tratamiento de 12 semanas; luego se le hizo seguimiento por otras 12 semanas después del tratamiento (ver ADVERTENCIAS)
Se dispuso un criterio de validación compuesto, destinado a capturar eventos adversos neuropsiquiátricos clínicamente significativos (NPS), que incluyó los siguientes eventos adversos: ansiedad, depresión, sentimiento anormal, hostilidad, agitación, agresión, delirios, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, irritabilidad, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio.
Como se muestra en la Tabla 9, el uso de CHAMPIX, bupropión y NRT en la cohorte no psiquiátrica no estuvo asociado con un mayor riesgo de efectos adversos clínicamente significativos en comparación con el placebo. Del mismo modo, en la cohorte no psiquiátrica, el uso de CHAMPIX no se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos clínicamente significativos en el criterio de validación compuesto, comparado con bupropión o NRT.

Tabla 9: Número de pacientes con eventos adversos serios o clínicamente significativos en el grupo tratado sin antecedentes de trastornos psiquiátricos

	CHAMPIX (N=975) n (%)	Bupropion (N=968) n (%)	NRT (N=987) n (%)	Placebo (N=982) n (%)
Eventos clínicamente significativos	30 (3.1)	34 (3.5)	33 (3.3)	40 (4.1)
Eventos serios	1 (0.1)	5 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)
Hospitalizaciones psiquiátricas	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

Como se muestra en la tabla 10, se reportaron más eventos adversos significativos en pacientes en la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento, comparado con la cohorte no psiquiátrica (Tabla 9). La incidencia de eventos según el criterio de validación compuesto, fue más alta para cada uno de los tratamientos activos, comparada con el placebo: las diferencias absolutas de Riesgo (DAR) (CI 95%) frente al placebo fueron 2,7% (-0.005; 5,4) para CHAMPIX, 2,2% (-0,5; 4,9) para bupropión, y 0,4% (-2,2; 3,0) para el parche de nicotina.

Tabla 10: Número de pacientes con eventos adversos serios o clínicamente significativos en el grupo tratado con antecedentes de trastornos psiquiátricos

	CHAMPIX (N=1007) n (%)	Bupropion (N=1004) n (%)	NRT (N=995) n (%)	Placebo (N=997) n (%)
Eventos clínicamente significativos	123 (12.2)	118 (11.8)	98 (9.8)	95 (9.5)
Eventos serios	6 (0.6)	8 (0.8)	4 (0.4)	6 (0.6)
Hospitalizaciones psiquiátricas	5 (0.5)	8 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.2)

Hubo un suicidio, que ocurrió durante el tratamiento en un paciente tratado con placebo en la cohorte no psiquiátrica. No hubo suicidios en la cohorte psiquiátrica.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En ambas cohortes, los sujetos tratados con CHAMPIX presentaron una tasa superior de abstinencia confirmada con CO durante las semanas 9 a 12 y 9 a 24 en comparación con los sujetos tratados con bupropión, parche de nicotina y placebo.

Tabla 11 Abstinencia continua (95% CI), estudio en pacientes con o sin historia de trastornos psiquiátricos

	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Bupropión 150 mg 2 veces al día	NRT 21 mg/día con principio activo	Placebo
Semana 9 a 12				
Cohorte no psiquiátrica	38% (35%, 41%)	26% (23%, 29%)	26% (24%, 29%)	14% (12%, 16%)
Cohorte psiquiátrica	29% (26%, 32%)	19% (17%, 22%)	20% (18%, 23%)	11% (10%, 14%)
Semana 9 a 24				
Cohorte no psiquiátrica	25% (23%, 28%)	19% (16%, 21%)	18% (16%, 21%)	11% (9%, 13%)
Cohorte psiquiátrica	18% (16%, 21%)	14% (12%, 16%)	13% (11%, 15%)	8% (7%, 10%)

Análisis de resultados cardiovasculares

Para obtener otra fuente de datos sobre el riesgo CV de CHAMPIX, se agregó un análisis de resultado final cardiovascular al estudio de resultado de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización junto con una extensión sin tratamiento. En el estudio original (N=8027), los sujetos de 18-75 años que fuman 10 o más cigarrillos por día fueron aleatorizados 1:1:1: a CHAMPIX 1 mg dos veces x día, bupropion SR 150 mg dos veces x día, terapia de reemplazo de nicotina (TRN) parche 21 mg/día o placebo por un periodo de tratamiento de 12 semanas; luego se les hizo seguimiento por otras 12 semanas después del tratamiento. El estudio de extensión incluyó a 4590 (57,2%) de los 8027 sujetos que fueron aleatorizados y tratados en el estudio original y los siguieron durante 28 semanas adicionales. De todos los sujetos tratados, 1743 (21,7%) tenían un riesgo CV medio y 640 (8,0%) tenían un alto riesgo CV, según lo definido por el puntaje de Framingham. Se debe tener en cuenta que un sitio del estudio original se excluyó en la evaluación de la seguridad CV y se excluyeron dos sitios en la evaluación de seguridad neuropsiquiátrica.

El criterio principal de valoración CV fue el instante del evento CV adverso principal (MACE), definido como muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal durante el tratamiento. Las muertes y los eventos CV fueron adjudicados por un comité ciego e independiente. La Tabla 12 a continuación muestra la incidencia de MACE y las razones de riesgo en comparación con el placebo para todos los sujetos aleatorizados expuestos al menos a 1 dosis parcial del tratamiento del estudio en el estudio original.

Tabla 12. La incidencia de MACE y coeficiente de riesgo en el ensayo de evaluación de la seguridad cardiovascular en sujetos con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico

	CHAMPIX N=2006	Bupropión N=1997	TRN N=2017	Placebo N=2007
Durante el tratamiento*				
MACE, n [IR]	1 [2,4]	2 [4,9]	1 [2,4]	4 [9,8]
Coeficiente de riesgo (95% IC) vs placebo	0,24 (0,03-2,18)	0,49 (0,09-2,69)	0,24 (0,03-2,18)	
***Hasta el final del estudio *** **				
MACE, n [IR]	3 [2,1]	9 [6,3]	6 [4,3]	8 [5,7]
Coeficiente de riesgo (95% IC) vs placebo	0,36 (0,10-1,36)	1,09 (0,42-2,83)	0,74 (0,26-2,13)	

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

11/2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

[IR] indica tasa de incidencia por 1000 personas/años
* Durante el tratamiento en el estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal
** Ya sea al final del estudio de extensión o al final del estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal para aquellos sujetos que no se inscribieron en el estudio de extensión

Para este estudio, MACE+, se definió como cualquier MACE o un nuevo inicio o empeoramiento de la enfermedad vascular periférica (EVP) que requiere intervención, una necesidad de revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable. Las tasas de incidencia de MACE+ y mortalidad por todas las causas para todos los sujetos aleatorizados expuestos al menos a 1 dosis parcial de tratamiento de estudio en el estudio original, se muestran para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento y hasta el final del estudio en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13. Incidencia de MACE+ y muerte por todas las causas en el ensayo de evaluación de la seguridad cardiovascular en sujetos sin o con antecedentes psiquiátricos

	CHAMPIX N=2006	Bupropion N=1997	TRN N=2017	Placebo N=2007
Durante el tratamiento*				
MACE+, n [IR]	5 [12,1]	4 [9,9]	2 [4,8]	5 [12,2]
Todas las causas de muerte, n [IR]	0	2 [4,9]	0	2 [4,9]
Hasta el final del estudio **				
MACE+, n [IR]	10 [6,9]	15 [10,5]	10 [7,1]	12 [8,6]
Todas las causas de muerte, n [IR]	2 [1,4]	4 [2,8]	3 [2,1]	4 [2,9]

[IR] indica tasa de incidencia por 1000 personas/años
* Durante el tratamiento en el estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal
** Ya sea al final del estudio de extensión o al final del estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal para aquellos sujetos que no se inscribieron en el estudio de extensión

El número de sujetos que experimentaron muerte por MACE, MACE+ y por todas las causas fue similar o menor entre los pacientes tratados con CHAMPIX que los pacientes tratados con placebo. El número de eventos observados en general fue demasiado bajo para distinguir las diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Dosis habitual para adultos
Es más probable que los tratamientos de cesación tabáquica tengan éxito en los pacientes motivados para dejar de fumar y que también reciben asesoramiento y apoyo. Se le debe entregar al paciente material educativo y brindarle el asesoramiento necesario para apoyar su decisión de dejar de fumar.
El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosis de CHAMPIX debe comenzar a administrarse una semana antes de esta fecha. De manera alternativa, el paciente puede comenzar a recibir la dosis de CHAMPIX y, luego, establecer una fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento.
CHAMPIX debe tomarse después de la comida y con un vaso lleno de agua.
La dosis recomendada de CHAMPIX es 1 mg dos veces al día, después de 1 semana de titulación, según se indica a continuación:

Días 1 a 3:	0,5 mg una vez al día
Días 4 a 7:	0,5 mg dos veces al día
Día 8 hasta el fin del tratamiento:	1 mg dos veces al día

En los pacientes que no toleren CHAMPIX debido a efectos adversos se puede reducir la dosis en forma temporaria o permanente.
El tratamiento con CHAMPIX dura 12 semanas. A los pacientes que hayan logrado dejar de fumar al término de las 12 semanas, se recomienda administrarles otro ciclo de 12 semanas de duración de tratamiento con CHAMPIX para aumentar aún más la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Para pacientes que están seguros de que no pueden o no quieren dejar de fumar abruptamente, se debe considerar un enfoque gradual para dejar de fumar con CHAMPIX. Los pacientes deberían comenzar la dosificación con CHAMPIX y reducir el tabaquismo en un 50% respecto al valor basal dentro de las primeras cuatro semanas, por un 50% adicional en las próximas cuatro semanas, y continuar reduciendo con el objetivo de alcanzar la abstinencia completa a las 12 semanas. Continuar el tratamiento con CHAMPIX durante otras 12 semanas adicionales, para un total de 24 semanas de tratamiento. Estimular a los pacientes para intentar dejar de fumar antes si se sienten listos.
Pacientes motivados para dejar de fumar y que no lograron la cesación con un tratamiento previo con CHAMPIX o que presentaron recaída, deben ser alentados para realizar un nuevo tratamiento con CHAMPIX una vez que los factores que contribuyeron al fracaso hayan sido identificados y controlados

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal. En los pacientes con deterioro grave de la función renal (clearance de creatinina estimada menor a 30 mL/min), la dosis inicial recomendada de CHAMPIX es 0,5 mg una vez al día. Luego se puede titular la dosis hasta un máximo de 0,5 mg dos veces al día. En los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, se puede administrar una dosis máxima de 0,5 mg una vez al día si es bien tolerada (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia renal).

Pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro de la función hepática. Como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener precaución al escoger la dosis y puede ser útil monitorear la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Uso geriátrico).

Uso pediátrico
Debido a que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de CHAMPIX en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES
CHAMPIX está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o reacciones de la piel, a la vareniclina o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Reacciones Adversas neuropsiquiátricas incluyendo suicidio
Se informaron reacciones adversas neuropsiquiátricas serias en los pacientes tratados con CHAMPIX (ver PRECAUCIONES, Información para el paciente y REACCIONES ADVERSAS). Estos informes obtenidos durante la etapa de comercialización incluyeron cambios en el humor (entre ellos, depresión y manía), psicosis, alucinaciones, paranoia, delirio, ideación homicida, agresión, hostilidad, agitación, ansiedad y pánico, así como ideación suicida, intento de suicidio y suicidio. Algunos pacientes que dejaron de fumar han experimentado síntomas de la abstinencia de nicotina, incluyendo depresión. La depresión, que rara vez incluyó ideación suicida, se informó en los fumadores que intentaron dejar de fumar sin medicación. Sin embargo, algunas de estas reacciones adversas se observaron en los pacientes que recibían CHAMPIX y que continuaron fumando.
Las reacciones adversas neuropsiquiátricas ocurrieron en pacientes con y sin enfermedad psiquiátrica preexistente; algunos pacientes tuvieron un empeoramiento de sus enfermedades psiquiátricas. Algunos eventos adversos neuropsiquiátricos, entre ellos comportamiento inusual y en ocasiones agresivo hacia uno mismo u otros, pueden haber empeorado por el consumo concomitante de alcohol (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacción con el alcohol y REACCIONES ADVERSAS).

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

EX-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Observar a los pacientes sobre la ocurrencia de eventos adversos neuropsiquiátricos. Se debe advertir a los pacientes y a las personas a cargo de su cuidado que, ante la aparición de agitación, depresión o cambios en el comportamiento o pensamiento que no sean típicos del paciente, o si presentaran ideación suicida o comportamiento suicida se debe interrumpir el tratamiento con CHAMPIX y contactar inmediatamente a su médico. En muchos casos ocurridos durante la etapa de comercialización, se informó la resolución de los síntomas tras la discontinuación de CHAMPIX. Sin embargo, en algunos casos los síntomas persistieron; por lo tanto, se debe realizar un monitoreo constante y se debe brindar tratamiento sintomático hasta que se resuelvan los síntomas.

La seguridad neuropsiquiátrica de CHAMPIX se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con principio activo y controlado con placebo que incluyó pacientes sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N = 3912) y pacientes con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrico, N = 4003). En la cohorte no psiquiátrica, CHAMPIX no se asoció con un aumento de la incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos clínicamente significativos en base a un criterio de valoración compuesto por ansiedad, depresión, sentimiento anormal, hostilidad, agitación, agresión, delirios, alucinaciones, ideación homicida, manía e irritabilidad. En la cohorte psiquiátrica, hubo más eventos reportados en cada grupo de tratamiento en comparación con la cohorte no psiquiátrica, y la incidencia de eventos según el criterio de valoración compuesto, fue mayor para cada uno de los tratamientos activos comparados con placebo: las diferencias absolutas de Riesgo (DAR) (CI 95%) frente al placebo fueron 2.7% (-0.05, 5.4) para CHAMPIX, 2.2% (-0.5, 4.9) para bupropión y 0.4% (-2.2, 3.0) para nicotina transdérmica.
En la cohorte no psiquiátrica, se informaron eventos adversos neuropsiquiátricos de naturaleza grave en el 0,1% de los pacientes tratados con CHAMPIX y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. En la cohorte psiquiátrica, se informaron eventos neuropsiquiátricos de gravedad en el 0,6% de los pacientes tratados con CHAMPIX, y el 0,5% en la hospitalización psiquiátrica. En los pacientes tratados con placebo, ocurrieron eventos neuropsiquiátricos graves en el 0,6%, y el 0,2% requirió hospitalización psiquiátrica (ver Estudios Clínicos).

Convulsiones
Durante los ensayos clínicos y las experiencias posteriores a la comercialización, se informaron convulsiones en pacientes tratados con CHAMPIX. Algunos de ellos no tenían antecedentes de convulsiones, mientras que otros tenían antecedentes de trastornos convulsivos remotos o bien controlados. En la mayoría de los casos, las convulsiones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. Antes de recetar CHAMPIX a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores que puedan disminuir el umbral de convulsiones, compare este riesgo potencial con los beneficios potenciales. Se debe aconsejar a los pacientes que, en caso de experimentar una convulsión durante el tratamiento, interrumpan el consumo de CHAMPIX y se comuniquen con un médico de inmediato (ver REACCIONES ADVERSAS).

Interacción con el alcohol
Ha habido informes posteriores a la comercialización de pacientes que se han visto más afectados por los efectos intoxicantes del alcohol mientras se encontraban en tratamiento con CHAMPIX. En algunos casos describieron comportamiento inusual y a veces agresivo, que a menudo se vio acompañado de amnesia en cuanto a esos eventos. Se debe aconsejar a los pacientes que reduzcan el consumo de alcohol mientras se encuentren en tratamiento con CHAMPIX, hasta que sepan si CHAMPIX afecta su tolerancia al alcohol (ver REACCIONES ADVERSAS).

Lesión accidental
Durante la etapa posterior a la comercialización se informaron accidentes de tránsito, incidentes en el tránsito que lograron evitarse y otras lesiones accidentales en los pacientes tratados con CHAMPIX. En algunos casos, los pacientes informaron somnolencia, mareos, pérdida del conocimiento o dificultad para concentrarse que causaron incapacidad, o preocupación por una posible incapacidad para conducir u operar maquinarias. Se debe aconsejar a los pacientes que

María Cecilia Lescano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

sean cautelosos al conducir o al operar maquinarias o al participar en otras actividades potencialmente peligrosas hasta que conozcan el modo en que CHAMPIX puede afectarlos.

Eventos cardiovasculares
Una evaluación integral del riesgo cardiovascular (CV) con CHAMPIX sugiere que los pacientes con enfermedad CV subyacente pueden estar en mayor riesgo; sin embargo, estas preocupaciones deben equilibrarse con los beneficios para la salud de dejar de fumar. Se evaluó el riesgo CV para CHAMPIX en ensayos controlados aleatorios (ECA) y meta análisis de ECA. En un ensayo de cesación tabáquica en pacientes con enfermedad CV estable, los eventos CV fueron poco frecuentes en general; sin embargo, el infarto de miocardio no fatal (IM) y el accidente cerebrovascular no mortal ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con CHAMPIX en comparación con placebo. Todas las causas y la mortalidad CV fueron menores en los pacientes tratados con CHAMPIX (ver Estudios clínicos). Este estudio se incluyó en un meta análisis de 15 ensayos de eficacia de CHAMPIX en diversas poblaciones clínicas que mostraron una relación de riesgo aumentada para eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE x sus siglas en inglés) de 1,95; sin embargo, el hallazgo no fue estadísticamente significativo (IC 95%: 0.79, 4.82). En el ensayo a gran escala de resultados de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización, se realizó un análisis de los eventos MACE adjudicados para los pacientes durante el ensayo y durante un período de extensión de 28 semanas sin tratamiento. Pocos eventos de MACE ocurrieron durante el ensayo; por lo tanto, los hallazgos no contribuyeron sustancialmente a la comprensión del riesgo CV con CHAMPIX. Indique a los pacientes que notifiquen a sus proveedores de atención médica sobre síntomas CV nuevos o síntomas que empeoren y que busquen atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de IM o accidente cerebrovascular (ver Estudios clínicos).

Sonambulismo
Se informaron casos de sonambulismo en pacientes tratados con CHAMPIX. En algunos casos se han reportado actitudes dañinas autoinfligidas, hacia terceros u objetos. Se debe advertir a los pacientes de discontinuar CHAMPIX y comunicar a su médico, si experimentan sonambulismo.

Angioedema y reacciones de hipersensibilidad
Durante la etapa posterior a la comercialización se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, entre ellas angioedema, en los pacientes tratados con CHAMPIX (ver REACCIONES ADVERSAS e Información para el paciente). Los signos clínicos incluyeron hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías), las extremidades y el cuello (garganta y laringe). Hubo informes poco frecuentes de angioedema potencialmente fatal que requirieron atención médica de emergencia debido al compromiso respiratorio. Se debe explicar a los pacientes que discontinúen el uso de CHAMPIX y que procuren atención médica de inmediato en caso de sufrir estos síntomas.

Reacciones cutáneas serias
Durante la etapa posterior a la comercialización se han informado casos de reacciones cutáneas serias, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes tratados con CHAMPIX (ver REACCIONES ADVERSAS). Dado que estas reacciones cutáneas pueden ser potencialmente fatales, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso de CHAMPIX y que se comuniquen con su médico de inmediato ante la primera aparición de una erupción cutánea con lesiones en la mucosa o de otros signos de hipersensibilidad.

Precauciones
Generales
Las náuseas fueron el evento adverso más común asociado con el tratamiento con CHAMPIX. En general se las describió como leves o moderadas y habitualmente transitorias. No obstante, en algunos pacientes persistieron durante varios meses. La incidencia de las náuseas fue dependiente de la dosis. La titulación inicial de la dosis fue beneficiosa para reducir la aparición de las náuseas. Aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg dos veces al día refirió náuseas después de una semana inicial de titulación de la dosis. En los pacientes tratados con

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

EX-2018-15010786-APN-DERM#ANMAT

CHAMPIX 0,5 mg dos veces al día la incidencia de náuseas fue del 16% después de la titulación inicial. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg dos veces al día en los estudios de 12 semanas, abandonaron el tratamiento prematuramente a causa de las náuseas. En los pacientes con náuseas intolerables se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Efectos de la cesación tabáquica sobre otros medicamentos
Los cambios fisiológicos que surgen como resultado del dejar de fumar, con o sin tratamiento con CHAMPIX, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos fármacos, para los que puede ser necesario ajustar la dosis (algunos ejemplos incluyen la teofilina, la warfarina y la insulina).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de tratamiento
Se realizaron estudios de interacción medicamentosa entre vareniclina y digoxina, warfarina, nicotina transdérmica, bupropión, cimetidina y metformina. No se identificaron interacciones de significación clínica en la farmacocinética de estos medicamentos.
Los estudios realizados *in vitro* demostraron que la vareniclina no inhibe las siguientes enzimas del citocromo P450 (IC50 >6400 ng/ml): 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. Del mismo modo, en estudios *in vitro* realizados con hepatocitos humanos, la vareniclina no indujo las enzimas 1A2 y 3A4 del citocromo P450.
Estudios realizados *in vitro* demostraron que la vareniclina no inhibe las proteínas transportadoras renales humanas a las concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que la vareniclina afecte a los fármacos que se eliminan por secreción renal (p. ej., metformina, ver más adelante).
Los estudios *in vitro* demostraron que la secreción renal activa de la vareniclina es mediada por el transportador de cationes orgánicos humano, (OCT2 por sus siglas en inglés). La coadministración con inhibidores del OCT2 puede no requerir un ajuste de la dosis de CHAMPIX ya que es de esperar que el aumento de la exposición sistémica a CHAMPIX no sea clínicamente significativo (ver a continuación la interacción con cimetidina). Además, como el metabolismo de la vareniclina representa menos del 10% de su clearance, es improbable que los fármacos que afectan al sistema del citocromo P450 alteren la farmacocinética de CHAMPIX (ver Propiedades Farmacocinéticas) y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis de CHAMPIX.

Metformina: Cuando se la administró concomitantemente a 30 fumadores, la vareniclina (1 mg 2 veces al día) no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de la metformina (500 mg 2 veces al día), que es un sustrato del OCT2. La metformina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de la vareniclina.

Cimetidina: La coadministración de un inhibidor del OCT2, cimetidina (300 mg 3 veces al día) y vareniclina (una dosis única de 2 mg) a 12 fumadores aumentó la exposición sistémica a la vareniclina en un 29% (IC del 90%: 21,5% 36,9%) debido a una reducción del clearance renal de la vareniclina.

Digoxina: La vareniclina (1 mg 2 veces al día) no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de la digoxina administrada en una dosis diaria de 0,25 mg a 18 fumadores.

Warfarina: La vareniclina (1 mg 2 veces al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de (R, S)-warfarina administrada a 24 fumadores. La vareniclina no afectó el tiempo de protrombina (IIN). La cesación tabáquica en sí puede producir alteraciones de la farmacocinética de la warfarina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Uso con otros tratamientos para la cesación tabáquica:
Bupropión: La vareniclina (1 mg 2 veces al día) no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio del bupropión (150 mg 2 veces al día) en 46 fumadores. No se ha establecido la seguridad de la combinación de bupropión y vareniclina.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1E-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Terapia de reemplazo nicotínico (TRN): Si bien la coadministración de vareniclina (1 mg 2 veces al día) y nicotina transdérmica (21 mg/día) durante un máximo de 21 días no afectó la farmacocinética de la nicotina, la incidencia de náuseas, cefalea, vómitos, mareos, dispepsia y fatiga fue mayor con la combinación que sólo con la TRN. En este estudio, ocho de los veintidós (36%) sujetos tratados con la combinación de vareniclina y TRN abandonaron prematuramente el tratamiento a causa de eventos adversos; la tasa de abandono en el grupo tratado con TRN y placebo fue de 1 de 17 sujetos (6%).
No se han estudiado la seguridad y la eficacia de CHAMPIX en combinación con otros tratamientos de cesación tabáquica.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad
Carcinogénesis: Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones CD-1 y en ratas Sprague-Dawley. No hubo evidencias de efectos carcinogénicos en los ratones a los que se les administró vareniclina mediante una sonda nasogástrica durante 2 años en dosis de hasta 20 mg/kg/día (47 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC). A las ratas se les administró vareniclina (1, 5 y 15 mg/kg/día) mediante una sonda nasogástrica durante 2 años. En las ratas macho (n=65 por sexo por grupo de dosis), la incidencia de hibernoma (tumor de la grasa marrón) aumentó con la dosis intermedia (1 tumor, 5 mg/kg/día, 23 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC) y con la dosis más alta (2 tumores, 15 mg/kg/día, 67 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC). No se ha establecido la relevancia clínica de esta observación para el ser humano. No se observaron evidencias de carcinogenicidad en las ratas hembra.

Mutagénesis: La vareniclina no fue genotóxica, con o sin activación metabólica, en los siguientes ensayos: ensayo de mutación bacteriana de Ames, ensayo de CHO/HGPRT en mamíferos y análisis de aberración citogénica *in vivo* en médula ósea de rata e *in vitro* en linfocitos humanos.

Alteraciones de la fertilidad: No hubo evidencias de alteraciones de la fertilidad en las ratas Sprague-Dawley macho y hembra tratadas con succinato de vareniclina en dosis de hasta 15 mg/kg/día (67 y 36 veces, respectivamente, superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC con una dosis de 1 mg 2 veces al día). Sin embargo, se observó una reducción de la fertilidad en las crías de las ratas preñadas a las que se les administró succinato de vareniclina en una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC con una dosis de 1 mg 2 veces al día). Esta reducción de la fertilidad en las crías de las ratas hembra tratadas no se observó con una dosis oral de 3 mg/kg/día (9 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC con una dosis de 1 mg 2 veces al día).

Embarazo
Perfil de seguridad
Los datos disponibles no son sugerentes de un mayor riesgo de defectos congénitos mayores después de la exposición a la vareniclina en el embarazo, en comparación con las mujeres que fuman (ver Datos). Fumar durante el embarazo se asocia con riesgos maternos, fetales y neonatales. En estudios con animales, la vareniclina no produjo malformaciones mayores, pero causó una disminución del peso fetal en conejos cuando se administró durante la organogénesis, con exposiciones equivalentes a 50 veces la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos. Además, la administración de la vareniclina a ratas preñadas durante la organogénesis hasta la lactancia produce toxicidad para el desarrollo de las crías con exposiciones maternas equivalentes a 36 veces la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos [ver Datos]. El riesgo estimado de hendiduras orales se incrementa en aproximadamente un 30% en los bebés de las mujeres que fuman durante el embarazo, en comparación con las mujeres embarazadas que no fuman. El riesgo de otros defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo de la población indicada son desconocidos.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de esta droga durante el embarazo.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada
Pfizer S.R.L.

2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Consideraciones clínicas

Riesgo asociado a enfermedad materna y/o embriofetal

Fumar durante el embarazo causa un mayor riesgo de hendiduras orofaciales, ruptura prematura de membranas, placenta previa, desprendimiento de la placenta, embarazo ectópico, restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer, muerte fetal, parto prematuro y gestación acortada, muerte neonatal, síndrome de muerte súbita del lactante y reducción de la función pulmonar en los recién nacidos. No se sabe si dejar de fumar con CHAMPIX durante el embarazo reduce estos riesgos.

Datos

Datos en humanos

Un estudio de cohorte observacional basado en la población que utiliza los registros nacionales de Dinamarca y Suecia comparó los resultados del embarazo y el parto entre las mujeres expuestas a vareniclina (N = 335, incluye 317 primeras expuestas al trimestre) con mujeres que fumaron durante el embarazo (N = 78.412) y mujeres embarazadas no fumadoras (N = 806.438). La prevalencia de malformaciones mayores, el resultado primario, fue similar en todos los grupos, incluso entre los grupos fumadores y no fumadores. La prevalencia de resultados perinatales adversos en la cohorte expuesta a vareniclina no fue mayor que en la cohorte de mujeres que fumaron, y difirió algo entre las tres cohortes. Las prevalencias de los resultados primarios y secundarios se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14 Resumen de los resultados primarios y secundarios para tres cohortes de nacimiento

Resultado	Cohorte Vareniclina (n=335)	Cohorte fumador (n=78.412)	Cohorte no fumador (n=806.438)
Malformaciones congénitas graves*	12 / 334 (3,6%)	3.382 / 78.028 (4,3%)	33.950 /804.020 (4,2%)
Mortinato	1 (0.3%)	384 (0,5%)	2.418 (0,3%)
Edad gestacional	42 (12,5%)	13.433 (17,1%)	73.135 (9,1%)
Parto prematuro	25 (7,5%)	6.173 (7,9%)	46.732 (5,8%)
Ruptura de membranas prematuro	12 (3,6%)	4.246 (5,4%)	30.641 (3,8%)
Síndrome de muerte súbita infantil**	0/307 (0,0%)	51/71.720 (0,1%)	58/755.939 (<0,1%)

* Incluido solo nacidos vivos en las cohortes. Prevalencia entre embarazos expuestos a vareniclina en el primer trimestre (11/317 [3,5%]).

** Hubo un retraso en los datos de muertes en Dinamarca, por lo que las cohortes eran más pequeños.

Las limitaciones del estudio incluyen la incapacidad de capturar malformaciones en embarazos que no resultan en un nacimiento vivo, y la clasificación errónea de los resultados y de la exposición a vareniclina o al tabaco.

Otros pequeños estudios epidemiológicos de mujeres embarazadas expuestas a vareniclina no identificaron una asociación con malformaciones importantes, en consonancia con el estudio de cohorte observacional danés y sueco. Las limitaciones metodológicas de estos estudios incluyen muestras pequeñas y falta de controles adecuados.

En general, los estudios disponibles definitivamente no pueden establecer o excluir ningún riesgo asociado con vareniclina durante el embarazo.

Datos animales

Se administró succinato de vareniclina a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis orales de hasta 15 y 30 mg/kg/día, respectivamente. Si bien no se produjeron anomalías fetales estructurales en ninguna de las especies, hubo toxicidad materna, caracterizada por reducción del aumento de peso corporal, y reducciones en los pesos fetales en conejos con la dosis más alta (exposiciones equivalentes a 50 veces superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos de 1 mg, dos veces al día, en base al ABC). La reducción en el peso fetal no se

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

produjo en conejos a 23 veces superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC.
En un estudio de desarrollo pre y postnatal, las ratas preñadas recibieron hasta 15 mg/kg/día de succinato de vareniclina oral desde la organogénesis hasta la lactancia. Se observó toxicidad materna, caracterizada por reducción del aumento de peso corporal (a dosis de 15 mg/kg/día 36 veces superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC). Se produjo una disminución en la fertilidad y un aumento del reflejo de sobresalto acústico en las crías a la más alta dosis materna de 15 mg/kg/día.

Lactancia
Perfil de seguridad
No hay datos sobre la presencia de la vareniclina en la leche materna, los efectos en el infante lactante o en la producción de leche. Los estudios en animales demostraron que la vareniclina puede transferirse a las crías en período de lactancia (ver Datos). Sin embargo, como difiere la fisiología de la lactancia entre especies, los datos animales no son confiables en la predicción de los niveles de la droga en la leche materna. La falta de datos clínicos durante la lactancia, imposibilita determinar el riesgo de CHAMPIX sobre un infante durante la lactancia; sin embargo se deben considerar los beneficios de amamantar, junto con la necesidad clínica de la madre de CHAMPIX, y cualquier efecto adverso potencial en el infante lactante o de la condición materna subyacente.
Si fuera necesario, el médico podrá suspender la lactancia.

Datos
En un estudio de desarrollo pre y postnatal, las ratas preñadas recibieron hasta 15 mg/kg/día de succinato de vareniclina oral durante la gestación y la lactancia. Las concentraciones séricas medias de vareniclina en las crías, fueron entre un 5% y 22% de las concentraciones séricas maternas.

Parto
Se desconocen los potenciales efectos de CHAMPIX sobre el trabajo de parto y el parto.

Uso pediátrico
Debido a que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de CHAMPIX en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico
Un estudio farmacocinético en el cual se combinaron dosis únicas y múltiples demostró que la farmacocinética de 1 mg de vareniclina administrada una vez o dos veces al día a 16 voluntarios sanos, fumadores, de edad avanzada (65 a 75 años), de ambos sexos, durante 7 días consecutivos fue similar a la que se observó en voluntarios más jóvenes. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los voluntarios más jóvenes y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en términos de la respuesta de los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.
Se sabe que la vareniclina se excreta sustancialmente por vía renal; el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas a este fármaco es mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener precaución al escoger la dosis y puede ser útil monitorear la función renal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Poblaciones especiales, Pacientes con insuficiencia renal).
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Poblaciones especiales).

Información de asesoramiento al paciente

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada
Pfizer S.R.L.

Se le debe indicar al paciente que debe establecer una fecha para dejar de fumar y comenzar el tratamiento con CHAMPIX una semana antes de la fecha establecida. De manera alternativa, se le debe indicar al paciente que puede comenzar a recibir la dosis de CHAMPIX y, luego, establecer una fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento. Se debe alentar al paciente a continuar intentando dejar de fumar aunque tenga algunas recaídas después del día fijado para dejar de fumar.

Para pacientes que están seguros de que no pueden o no quieren dejar de fumar abruptamente, se debe considerar un enfoque gradual para dejar de fumar con CHAMPIX. Los pacientes deberían comenzar la dosificación de CHAMPIX y reducir el consumo de tabaco durante las primeras 12 semanas de tratamiento, luego de ese periodo dejar de fumar, y continuar el tratamiento durante 12 semanas adicionales para un total de 24 semanas

Se debe alentar a los pacientes motivados a dejar de fumar, pero que no hayan logrado hacerlo durante un tratamiento anterior con CHAMPIX (por razones más allá de la intolerancia causada por eventos adversos) o que hayan tenido una recaída después del tratamiento, a hacer otro intento una vez que se hayan identificado y abordado los factores que contribuyeron al fracaso del intento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Estudios clínicos).

- Se le debe indicar al paciente que CHAMPIX debe tomarse después de comer y con un vaso lleno de agua.
- Se le debe indicar al paciente cómo titular la dosis de CHAMPIX, comenzando con una dosis de 0,5 mg/día. El médico debe explicarle que debe tomar un comprimido de 0,5 mg diariamente durante los tres primeros días y que los cuatro días siguientes debe tomar un comprimido de 0,5 mg a la mañana y un comprimido de 0,5 mg a la noche.
- Se le debe indicar al paciente que, al cabo de los siete primeros días, se debe aumentar la dosis a un comprimido de un 1 mg a la mañana y un comprimido de 1 mg a la noche.
- Se le debe entregar al paciente material educativo y brindarle el asesoramiento necesario para apoyar su decisión de dejar de fumar.
- Se le debe indicar al paciente que las náuseas y el insomnio son efectos colaterales de CHAMPIX y que generalmente son transitorios; sin embargo, se le debe indicar al paciente que si esos síntomas le causan una molestia persistente, debe informarlo al médico para que considere la posibilidad de reducir la dosis.
- Se debe informar al paciente que puede tener sueños vívidos, inusuales o extraños durante el tratamiento con CHAMPIX.
- Se debe informar al paciente que dejar de fumar, con o sin CHAMPIX, puede estar asociado con síntomas de abstinencia (entre ellos, depresión o agitación) o con exacerbación de enfermedades psiquiátricas preexistentes.
- Se debe informar al paciente que algunos pacientes tuvieron cambios en el humor (entre ellos, depresión y manía), psicosis, alucinaciones, paranoia, delirio, ideación homicida, agresión, hostilidad, agitación, ansiedad y pánico, así como ideación suicida y suicidio cuando intentaron dejar de fumar mientras recibían CHAMPIX. Instruir a los pacientes a suspender CHAMPIX y contactar a un profesional de la salud si experimentan tales síntomas. Se debe fomentar al paciente a que manifieste todo antecedente de enfermedades psiquiátricas antes de comenzar el tratamiento.
- Se le debe informar al paciente que puede ser necesario ajustar la dosis de algunos medicamentos después de dejar de fumar.
- Se les debe advertir a las pacientes que estén embarazadas o en período de lactancia, o que planifiquen quedar embarazadas, acerca de los riesgos de fumar para una madre embarazada y su bebé en desarrollo, los posibles riesgos del uso de CHAMPIX durante el embarazo y la lactancia y los beneficios de la cesación tabáquica con o sin CHAMPIX. Se les debe advertir también de monitorear al infante, en el caso de convulsiones o vómitos.
- Se le debe recomendar a los pacientes que manejen vehículos u operen maquinarias, que lo hagan con precaución hasta que ellos conozcan cómo les afecta el hecho de dejar de fumar con CHAMPIX.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

- Se debe alentar a los pacientes a que informen todo antecedente de convulsiones u otros factores que puedan disminuir el umbral de convulsiones. Indique a los pacientes que, en caso de experimentar una convulsión durante el tratamiento, interrumpan el consumo de CHAMPIX y se comuniquen con un médico de inmediato (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Se debe aconsejar a los pacientes que reduzcan el consumo de alcohol mientras se encuentren en tratamiento con CHAMPIX, hasta que sepan si CHAMPIX afecta su tolerancia al alcohol (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS).
- Se debe informar a los pacientes que se han reportado casos de angioedema, con hinchazón de la cara, la boca (labios, encías, lengua) y el cuello (laringe y faringe) y que se puede producir un compromiso respiratorio potencialmente fatal. Se debe explicar a los pacientes que discontinúen el uso de CHAMPIX y que procuren atención médica de inmediato en caso de sufrir estos síntomas.
- Se les debe informar que algunos pacientes tratados con CHAMPIX reportaron reacciones cutáneas serias, tales como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Se les debe aconsejar que suspendan el uso de CHAMPIX ante el primer signo de una erupción cutánea con lesiones en la mucosa o alguna reacción cutánea y que se comuniquen de inmediato con su médico.
- Se debe indicar a los pacientes que informen a sus médicos acerca de los síntomas de aparición o el empeoramiento de un evento cardiovascular y que busquen atención médica de inmediato si experimentan signos y síntomas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

REACCIONES ADVERSAS

Durante el desarrollo previo a la comercialización de CHAMPIX, más de 4.500 sujetos estuvieron expuestos a CHAMPIX y más de 450 recibieron tratamiento durante al menos 24 semanas y aproximadamente 100, recibieron tratamiento durante un año. La mayoría de los participantes de los estudios fueron tratados durante 12 semanas o menos.

En los estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, la tasa de abandono del tratamiento a causa de eventos adversos en los pacientes tratados con 1 mg dos veces al día fue del 12% con CHAMPIX y del 10% con el placebo en los estudios de tres meses de tratamiento. En este grupo, las tasas de abandono a causa de los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con CHAMPIX fueron las siguientes: náuseas (3% y 0,5% con el placebo), cefalea (0,6% y 0,9% con el placebo), insomnio (1,2% y 1,1% con el placebo) y alteraciones del sueño (0,3% y 0,2% con el placebo).

Los eventos adversos se categorizaron de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [Medical Dictionary for Regulatory Activities], (MedDRA, versión 7.1.)

Los eventos adversos más comunes asociados con CHAMPIX (>5% y el doble de la tasa observada en los pacientes tratados con placebo) fueron náuseas, alteraciones del sueño, estreñimiento, flatulencia y vómitos.

La cesación tabáquica, con o sin tratamiento, está asociada a síntomas de supresión nicotínica.

El evento adverso más común asociado con el tratamiento con CHAMPIX son las náuseas. En los pacientes tratados con la máxima dosis recomendada de 1 mg 2 veces al día después de la titulación inicial de la dosis, la incidencia de náuseas fue del 30% en comparación con el 10% en los pacientes tratados con régimen comparable con placebo. En los pacientes tratados con un régimen de CHAMPIX de 0,5 mg 2 veces al día después de la titulación inicial de la dosis, la incidencia fue del 16% en comparación con el 11% en los pacientes tratados con placebo. En general se describió a las náuseas como leves o moderadas y habitualmente transitorias; no obstante, en algunos participantes fueron persistentes durante todo el período de tratamiento.

En la Tabla 15 se observan los eventos adversos observados con CHAMPIX y el placebo en los estudios previos a la comercialización, de dosis fijas de 12 semanas de duración con titulación durante la primera semana [Estudios 2 (sólo el grupo con titulación), 4 y 5]. Están enunciados aquellos grupos terminológicos de mayor nivel del MedDRA informados con una frecuencia ≥ 5% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg dos veces por día, y presente más comúnmente que en el grupo placebo, junto con los "términos relacionados" informados en ≥ al 1 % de los pacientes tratados con CHAMPIX (y al menos con una frecuencia 0,5% superior al placebo).

María Cecilia Lazcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1502019-15010786-APN-DERM#ANMAT

Los términos relacionados, tales como "insomnio", "insomnio inicial", "insomnio medio", "despertar muy temprano" fueron agrupados, pero los pacientes que informaron dos o más eventos agrupados sólo se cuentan una vez.

Tabla 15: EA comunes emergentes del tratamiento (%) informados en los estudios con dosis fija controlados con placebo (Grupos terminológicos de mayor nivel ≥ 5% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg dos veces por día, y más comúnmente que en el grupo placebo, junto con los "términos relacionados" informados en ≥1% en el grupo tratado con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día y CHAMPIX 1 mg dos veces al día al menos un 0,5% más que con el placebo)

SISTEMA U ÓRGANO Grupos terminológicos Término relacionado	CHAMPIX 0,5 mg 2 veces al día N=129	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día N=821	PLACEBO N=805
GASTROINTESTINAL			
Signos y síntomas GI			
Náuseas	16	30	10
Dolor abdominal *	5	7	5
Flatulencia	9	6	3
Dispepsia	5	5	3
Vómitos	1	5	2
Motilidad GI/Defecación			
Estreñimiento	5	8	3
Reflujo gastroesofágico	1	1	0
Glándulas salivares			
Sequedad bucal	4	6	4
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS			
Alteraciones/trastornos del sueño			
Insomnio **	19	18	13
Sueños anormales	9	13	5
Trastornos del sueño	2	5	3
Pesadillas	2	1	0
SISTEMA NERVIOSO			
Cefaleas			
Cefalea	19	15	13
Trastornos neurológicos NC[1]			
Disgeusia	8	5	4
Somnolencia	3	3	2
Letargo	2	1	0
TRASTORNOS GENERALES			
Trastornos generales NC[1]			
Fatiga/malestar general/astenia	4	7	6
RESPIRATORIO/TORÁCICO/MEDIASTÍNICO			
Trastornos respiratorios NC[1]			
Rinorrea	0	1	0
Disnea	2	1	1
Trastornos del tracto respiratorio superior	7	5	4
PIEL/TEJIDO SUBCUTÁNEO			
Afecciones epidérmicas y dérmicas			
Erupción	1	3	2
Prurito	0	1	1
METABOLISMO Y NUTRICIÓN			
Trastornos del apetito/nutrición general			
Aumento del apetito	4	3	2
Pérdida del apetito/anorexia	1	2	1

[1] NC: no clasificados en otra categoría
* Incluye el Término relacionado "Abdominal" (dolor, dolor superior, dolor inferior, malestar, hiperestesia, distensión) y malestar estomacal
** Incluye los Términos relacionado Insomnio/insomnio medio/despertar muy temprano

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

El patrón general y la frecuencia de eventos adversos durante los estudios previos a la comercialización a largo plazo fueron muy similares a los descritos en la Tabla 15, si bien varios de los eventos más comunes fueron informados por una mayor proporción de pacientes. Por ejemplo, el 40% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día en un estudio de un año informó náuseas, en comparación con el 8% de los pacientes tratados con placebo.
A continuación se observa una lista de los eventos adversos, emergentes de los tratamientos informados por los pacientes tratados con CHAMPIX durante todos los estudios clínicos previos a la comercialización, actualizados con los datos combinados de 18 estudios previos y posteriores a la comercialización, incluidos aproximadamente 5000 pacientes tratados con vareniclina. Los eventos adversos se categorizaron según la clasificación MedDRA, versión 16.0. La lista no incluye aquellos eventos ya enumerados en las tablas anteriores o en el presente rótulo, los eventos cuya relación causal con el fármaco fue remota, aquellos eventos que por ser demasiado generales no fueron informativos y los eventos informados sólo una vez y que no tuvieron una probabilidad sustancial de poner en riesgo agudo la vida del paciente.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO: ***Poco frecuentes***: anemia, linfadenopatía. ***Raros***: leucocitosis, trombocitopenia, esplenomegalia.

TRASTORNOS CARDÍACOS: ***Poco frecuentes***: angina de pecho, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia. ***Raros***: fibrilación auricular, bradicardia, aleteo cardíaco, arteriopatía coronaria, cardiopatía pulmonar, síndrome coronario agudo, arritmia, extrasístoles ventriculares.

TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO: ***Poco frecuentes***: acúfenos, vértigo. ***Raros***: sordera, enfermedad de Meniere.

TRASTORNOS ENDÓCRINOS: ***Poco frecuentes***: trastornos tiroideos.

TRASTORNOS OCULARES: ***Poco frecuentes***: conjuntivitis, irritación ocular, visión borrosa, deterioro visual, dolor ocular. ***Raros***: ceguera transitoria, catarata subcapsular, sequedad ocular, ambliopía nocturna, trastornos vasculares oculares, fotofobia, cuerpos flotantes.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: ***Frecuentes***: diarrea, dolor de dientes. ***Poco frecuentes***: disfagia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlceras orales. ***Raros***: enterocolitis, esofagitis, úlcera gástrica, obstrucción intestinal, pancreatitis aguda.

TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN: ***Frecuentes***: dolor de pecho. ***Poco frecuentes***: malestar de pecho, escalofríos, edema, síndrome pseudogripal, pirexia.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES: ***Raros***: trastornos de la vesícula biliar.

INVESTIGACIONES: ***Frecuentes***: anomalías en el hepatograma, aumento de peso. ***Poco frecuentes***: anomalías electrocardiográficas. ***Raros***: aumento de las enzimas musculares, anomalías en los análisis de orina.

TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES: ***Poco frecuentes***: diabetes mellitus, hipoglucemia. ***Raros***: hiperlipidemia, hipopotasemia.

TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y DEL TEJIDO CONECTIVO: ***Frecuentes***: artralgia, dolor de espalda, mialgia. ***Poco frecuentes***: artritis, calambres musculares, dolor del músculo esquelético. ***Raros***: miositis, osteoporosis.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: ***Frecuentes***: alteraciones de la atención, mareo. ***Poco frecuentes***: amnesia, convulsión, migraña, parosmia, síncope, temblor. ***Raros***: alteraciones del equilibrio, accidente cerebrovascular, disartria, deterioro mental, esclerosis múltiple, parálisis del par craneal VII, nistagmo, hiperactividad motora, deterioro de las habilidades psicomotoras,

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

síndrome de piernas inquietas, alteraciones sensoriales, ataque isquémico transitorio, defecto del campo visual.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: ***Poco frecuentes***: disociación, reducción de la libido, cambios de humor, anomalías del pensamiento. ***Raros***: bradifrenia, desorientación, euforia.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS: ***Poco frecuentes***: nocturia, polaquiuria, anomalías urinarias. ***Raros***: nefrolitiasis, poliuria, insuficiencia renal aguda, síndrome uretral, retención urinaria.

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y MAMARIOS: ***Frecuentes***: Trastornos menstruales. ***Poco frecuentes***: disfunción eréctil. ***Raros***: disfunción sexual.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS: ***Frecuentes:*** trastornos respiratorios. ***Poco frecuentes***: asma, epistaxis, rinitis alérgica, inflamación del tracto respiratorio superior. ***Raros***: Pleuresía, embolia pulmonar.

TRASTORNOS DEL TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO: ***Poco frecuentes***: Acné, sequedad de piel, eczema, eritema, hiperhidrosis, urticaria. ***Raros***: reacción de fotosensibilidad, psoriasis.

TRASTORNOS VASCULARES: ***Poco frecuentes***: sofocos. ***Raros***: trombosis.

CHAMPIX también se estudió en ensayos post-comercialización, incluido (1) un ensayo realizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), (2) un ensayo realizado en pacientes con un buen estado de salud general (similar a los que participan en los estudios previos a la comercialización) en el que se les permitió seleccionar una fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento ("ensayo con la instrucción de una fecha alternativa para dejar de fumar"), (3) un ensayo realizado con pacientes que no lograron dejar de fumar durante un tratamiento anterior con CHAMPIX (por razones más allá de la intolerancia causada por eventos adversos) o que tuvieron una recaída después del tratamiento ("ensayo de re-tratamiento"), (4) un ensayo llevado a cabo en pacientes con enfermedad cardiovascular estable (5) un ensayo llevado a cabo en pacientes con esquizofrenia estable o trastornos esquizoafectivos (6) un ensayo llevado a cabo con pacientes con trastorno depresivo mayor, (7) un ensayo de seguridad psiquiátrica post-comercialización, en pacientes con o sin antecedentes de desórdenes psiquiátricos, (8) una extensión sin tratamiento del ensayo de resultado de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización que evaluó la seguridad CV y (9) un ensayo llevado a cabo en pacientes que no estaban de acuerdo en dejar de fumar abruptamente, y a los cuales se le dio la instrucción de dejar de fumar gradualmente ("ensayo de aproximación gradual para dejar de fumar").
Los eventos adversos en el ensayo de pacientes con EPOC, (1) en el ensayo con la instrucción de una fecha alternativa para dejar de fumar, (2) y en el ensayo de aproximación gradual para dejar de fumar (9), fueron similares a los que se observaron en estudios previos a la comercialización. En el ensayo de re-tratamiento (3), el perfil de eventos adversos comunes fue similar al previamente informado, pero, además, los pacientes tratados con vareniclina a menudo informaron diarrea (6% en comparación con 4% en los pacientes tratados con placebo), trastornos y alteraciones del estado de ánimo deprimido (6% en comparación con 1%) y otros trastornos y alteraciones del estado de ánimo (5% en comparación con 2%).
En el ensayo de pacientes con enfermedad cardiovascular estable (4), se informaron más tipos y una cantidad superior de eventos cardiovasculares en comparación con los estudios previos a la comercialización, mostrados en las tablas 16 y 17.

Tabla 16: Mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no mortales (%) con una frecuencia >1% en cualquiera de los grupos de tratamiento en el ensayo de pacientes con enfermedad cardiovascular estable

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día N=353	Placebo N=350
Reacciones adversas ≥1% en cualquiera de los grupos de tratamiento		
Hasta 30 días luego del tratamiento		
Angina pectoris	3,7	2,0
Dolor en el pecho	2,5	2,3
Edema periférico	2,0	1,1
Hipertensión	1,4	2,6
Palpitaciones	0,6	1,1
Mortalidad cardiovascular adjudicada (hasta 52 semanas)	0,3	0,6
Eventos cardiovasculares serios no fatales adjudicados ≥1% en cualquiera de los grupos de tratamiento		
Hasta 30 días luego del tratamiento		
Infarto de miocardio no fatal	1,1	0,3
Hospitalización por angina pectoris	0,6	1,1
Más allá de 30 días después del tratamiento y hasta 52 semanas		
Necesidad de revascularización coronaria*	2,0	0.6
Hospitalización por angina pectoris	1,7	1,1
Nuevo diagnóstico de enfermedad vascular periférica (EVP) o admisión para procedimiento EVP	1,4	0,6

* Algunos procedimientos fueron parte del manejo de IM no fatal y hospitalización por angina.

En el ensayo de pacientes con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo (5), 128 fumadores con medicación antipsicótica fueron aleatorizados 2:1 para vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas, con seguimiento no farmacológico de 12 semanas. Las reacciones adversas emergentes más comunes informadas del tratamiento en este ensayo se muestran en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17: Reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento en el ensayo de pacientes con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo.

	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día N=84	Placebo N=43
Reacciones adversas ≥10% en el grupo vareniclina		
Nausea	24	14
Cefalea	11	19
Vómitos	11	9
Eventos adversos psiquiátricos ≥5% y a una tasa mayor que en el grupo placebo		
Insomnio	10	5

Para el ensayo con pacientes con trastorno depresivo mayor (6), las reacciones adversas emergentes del tratamiento reportadas, se describen en la tabla 18. En adición, en este ensayo, los pacientes tratados con vareniclina fueron más propensos que los paciente con placebo, a reportar reacciones adversas relacionadas a la hostilidad y agresión (3% vs 1%).

Tabla 18. Reacciones Adversas frecuentes de tratamiento (%) en el ensayo de pacientes con trastorno depresivo mayor

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

	CHAMPIX 1 mg dos veces al día N=256	Placebo N=269
Eventos adversos ≥10% en cualquiera de los grupos de tratamiento		
Nauseas	27	10
Cefalea	17	11
Sueños anormales	11	8
Insomnio	11	5
Irritabilidad	11	8
Reacciones adversas psiquiátricas ≥2% en cualquier grupo de tratamiento y no incluidos anteriormente		
Trastornos y alteraciones del estado de ánimo	11	9
Ansiedad	7	9
Agitación	7	4
Tensión	4	3
Hostilidad	2	0,4
Inquietud	2	2

En el ensayo de pacientes con o sin historia de trastorno psiquiátrico (7), las reacciones adversas más comunes en los sujetos tratados con vareniclina fueron similares a los observados en los estudios previos a la comercialización. La mayoría de las reacciones adversas emergentes de los tratamientos informados en este ensayo se muestran en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19 Reacciones adversas frecuentes del tratamiento (%) en el ensayo de pacientes sin o con antecedentes de trastorno psiquiátrico

	CHAMPIX 1 mg 2 veces al día	Placebo
Eventos adversos ≥10% en el grupo de vareniclina		
Población total del estudio, N	1982	1979
Nauseas	25	7
Cefalea	12	10
Eventos adversos psiquiátricos ≥2% en cualquier grupo de tratamiento		
Cohorte no psiquiátrica, N	975	982
Sueños anormales	8	4
Agitación	3	3
Ansiedad	5	6
Estado depresivo	3	3
Insomnio	10	7
Irritabilidad	3	4
Trastornos del sueño	3	2
Cohorte psiquiátrica, N	1007	997
Sueños anormales	12	5
Agitación	5	4
Ansiedad	8	6
Trastornos y alteraciones del estado de ánimo	5	5
Depresión	5	5
Insomnio	9	7
Irritabilidad	5	7
Nerviosismo	2	3
Trastornos del sueño	3	2

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En la extensión sin tratamiento del estudio de resultados de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización que evaluó la seguridad CV (8), las reacciones adversas más comunes en sujetos tratados con vareniclina y hasta 30 días después de la última dosis de tratamiento fueron similares a los observados en estudios previos a la comercialización.

Experiencia Post-comercialización:
Los siguientes eventos adversos han sido informados durante la comercialización de CHAMPIX. Dado que estos eventos son reportados voluntariamente por una población cuyo tamaño es incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia, ni establecer su relación causal con la exposición a la droga.
Se han informado casos de depresión, manía, psicosis, alucinaciones, paranoia, delirio, ideación homicida, agresión, hostilidad, ansiedad y pánico, así como ideación suicida, intento de suicidio y suicidio en pacientes que intentaron dejar de fumar mientras tomaban CHAMPIX (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No se conoce el rol de CHAMPIX en estos casos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Durante el período posterior a la comercialización, ha habido informes de aparición o empeoramiento de cuadros de convulsiones en pacientes tratados con CHAMPIX (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Ha habido informes posteriores a la comercialización de pacientes que se han visto más afectados por los efectos intoxicantes del alcohol mientras se encontraban en tratamiento con CHAMPIX. Algunos de ellos informaron eventos neuropsiquiátricos, entre ellos comportamiento inusual y a veces agresivo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Se informaron casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso angioedema (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
También se informaron casos de reacciones cutáneas serias, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en los pacientes tratados con CHAMPIX (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Se informaron casos de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV), que incluyeron eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes bajo tratamiento con CHAMPIX. En la mayoría de los casos informados, los pacientes tenían enfermedad cardiovascular preexistente y/u otro factor de riesgo. A pesar de que el hecho de fumar es un factor de riesgo para sufrir IM y ACV, no es posible descartar el rol contributivo de la vareniclina, con base a la relación temporal entre el uso del medicamento y los eventos.
Se informaron casos de hiperglicemia en pacientes que iniciaron el tratamiento con CHAMPIX.
Se informaron casos de sonambulismo en pacientes tratados con CHAMPIX. En algunos casos se han reportado actitudes dañinas autoinflingidas, hacia terceros u objetos.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS
Sustancias controladas
La vareniclina no es una sustancia controlada.
Seres humanos: En menos de 1 de cada 1.000 pacientes se han reportado euforia en los estudios clínicos de CHAMPIX. Con las dosis más altas (superiores a 2 mg), CHAMPIX dio origen a reportes gastrointestinales más frecuentes, tales como náuseas y vómitos. No existen evidencias de aumento de la dosis para mantener los efectos terapéuticos en los estudios clínicos, lo cual sugiere que no se desarrolla tolerancia. La suspensión abrupta del tratamiento con CHAMPIX estuvo asociada con un aumento de la irritabilidad y de los trastornos del sueño en el 3% de los pacientes como máximo. Esto sugiere que, en algunos pacientes, la vareniclina puede producir una leve dependencia física que no está asociada a la adicción.
En un estudio de labilidad del abuso en seres humanos realizado en un laboratorio, una única dosis oral de 1 mg de vareniclina no produjo ninguna respuesta subjetiva positiva ni negativa en los fumadores. En los no fumadores, 1 mg de vareniclina produjo un aumento de algunos efectos subjetivos positivos, pero estuvieron acompañados de un aumento de los efectos adversos negativos, particularmente de náuseas. Una única dosis oral de 3 mg de vareniclina produjo uniformemente respuestas subjetivas desagradables tanto en fumadores como en no fumadores.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderado Legal
Pfizer S.R.L.

Animales: Los estudios realizados en roedores demostraron que la vareniclina produce respuestas conductuales similares a las que produce la nicotina. En ratas entrenadas para distinguir la nicotina de la solución salina, la vareniclina produjo un abandono general de la nicotina. En estudios de autoadministración, el grado en el que la vareniclina sustituye a la nicotina depende de los requisitos de la tarea para autoadministrarse. Las ratas entrenadas para autoadministrarse nicotina en condiciones fáciles continuaron autoadministrándose vareniclina en un grado comparable al de la nicotina. Sin embargo, para las tareas más exigentes, las ratas se autoadministraron vareniclina en un grado menor que nicotina. El tratamiento previo con vareniclina también redujo la autoadministración de nicotina.

SOBREDOSIFICACIÓN
En casos de sobredosis, se deben instituir las medidas de apoyo habituales que sean necesarias.
Se demostró que la vareniclina se dializa en los pacientes con nefropatía terminal (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Farmacocinética en poblaciones especiales). Sin embargo, no hay experiencia con la hemodiálisis en los casos de sobredosis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES
CHAMPIX se presenta en envases que contienen 11 comprimidos recubiertos de 0,5 mg y 42 comprimidos recubiertos de 1 mg; 11 comprimidos recubiertos de 0,5 mg y 154 comprimidos recubiertos de 1 mg.
CHAMPIX se presenta en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos de 1 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura ambiente, dentro de un intervalo de 15° C a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.460

Elaborado por R-Pharm Germany GmbH, Heinrich-Marck-Str.35, 89257 Illertissen, Alemania.

Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 05/Junio/2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

1-47219-15010786-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-42182301- PFIZER - Prospectos - Certificado N°53460

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 57 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.13 12:58:09 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.13 12:58:14 -03'00'