



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1541-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 16 de Febrero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000053-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000053-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DIANTIX y nombre/s genérico/s VARENICLINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C .

**ARTÍCULO 2°.-** Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 19/01/2018 16:17:13, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 16/02/2017 10:47:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 16/02/2017 10:47:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 16/02/2017 10:47:47 .

**ARTÍCULO 3°.-** En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

**ARTÍCULO 4°.-** Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

**ARTÍCULO 5°.-** La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

**ARTÍCULO 6°.-** Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000053-17-1**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.02.16 15:11:50 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**  
**Administrador**  
**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología**  
**Médica**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**-CONSULTE A SU MÉDICO-**

**DIANTIX**  
**VARENICLINA (como vareniclina tartrato) 1 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto x 1 mg. Contiene: Vareniclina (como vareniclina tartrato) 1,000 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 189,690 mg; Crosacarmelosa sódica 4,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; Estearato de magnesio 2,600 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,760 mg; Polietilenglicol 6000 0,740 mg; Dióxido de titanio 1,580 mg; Talco 1,580 mg; Povidona K-30 0,340 mg

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **DIANTIX** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

**¿Qué es DIANTIX y para qué se usa?**

**DIANTIX** contiene el principio activo vareniclina. **DIANTIX** es un medicamento que se utiliza en adultos para ayudarles a dejar de fumar.

**Antes de usar DIANTIX**

**No use DIANTIX si**

- es alérgico a vareniclina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la formulación).

**Tenga especial cuidado con DIANTIX**

Se han notificado casos de depresión, ideación y comportamiento suicida e intento de suicidio en pacientes que recibían vareniclina. Si está tomando **DIANTIX** y presenta agitación, estado de ánimo depresivo, cambios de comportamiento que le preocupen a usted o a su familia o si desarrolla pensamientos anormales o ideación o comportamientos suicidas, debe dejar de tomar **DIANTIX** y contactarse con su médico inmediatamente para una evaluación del tratamiento.

Tenga en cuenta que no se han definido la seguridad de la vareniclina en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor. Si **DIANTIX** se emplea en este tipo de pacientes la observación debe extremadamente cuidadosa y eventualmente interrumpir el tratamiento y comunicarse inmediatamente con el médico.

#### *Efectos de dejar de fumar*

Los efectos de los cambios producidos en su organismo como resultado de dejar de fumar, con o sin el tratamiento con **DIANTIX** pueden alterar la acción de otros medicamentos. Por consiguiente, en algunos casos puede ser necesario un ajuste de dosis. Ver a continuación más detalles en "Toma simultánea con otros medicamentos". Dejar de fumar, con o sin tratamiento, se ha relacionado en algunas personas con un riesgo mayor de experimentar cambios en la forma de pensar o del comportamiento, sensación de depresión y ansiedad y pueden asociarse con un empeoramiento de un trastorno psiquiátrico. Si tiene antecedentes de trastorno psiquiátrico debe comentarlo con su médico.

#### *Síntomas cardíacos*

Se han comunicado empeoramiento o nuevos casos de problemas del corazón o de los vasos sanguíneos (cardiovascular) principalmente en personas que ya tenían problemas cardiovasculares. Informe a su médico si tiene algún cambio en los síntomas durante el tratamiento con **DIANTIX**. Si tiene síntomas de un ataque de corazón o accidente cerebrovascular, solicite ayuda médica de emergencia inmediatamente.

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Deje de tomar **DIANTIX** y avise a su médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas que pueden indicar una reacción alérgica grave: hinchazón de la cara, labios, lengua, encías, garganta o el cuerpo o dificultad para respirar, silbidos en el pecho.

#### *Reacciones de la piel*

Se han notificado casos de erupción cutánea serias, potencialmente mortales con el uso de **DIANTIX**.

Si desarrolla una erupción o si le brotan ampollas o se descama la piel, debe dejar de tomar **DIANTIX** y solicitar atención médica de urgencia.

#### ***Toma simultánea de otros medicamentos***

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En algunos casos, como resultado de dejar de fumar, con o sin **DIANTIX** puede ser necesario un ajuste de la dosis de otros medicamentos. Como ejemplos se incluyen teofilina (un medicamento para el tratamiento de los problemas respiratorios), warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre) e insulina (un medicamento para el tratamiento de la diabetes). Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La cimetidina puede hacer aumentar la concentración de vareniclina en sangre.

#### *Uso de **DIANTIX** con otras terapias para dejar de fumar*

Consulte a su médico antes de utilizar **DIANTIX** en combinación con otras terapias para dejar de fumar, ya que no se ha estudiado la seguridad y eficacia de estas combinaciones.

#### ***Embarazo y lactancia***

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tienen intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Si quiere empezar el tratamiento con **DIANTIX**.

Su tratamiento deberá programarse para que termine la terapia antes de que se quede embarazada.

Aunque no se ha estudiado, **DIANTIX** puede pasar a la leche materna humana. Debe consultar a su médico o farmacéutico antes de tomar **DIANTIX**.

No debe tomar **DIANTIX** si está embarazada.

#### ***Uso en niños y adolescentes***

No está recomendado el uso de **DIANTIX** en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

#### ***Uso en ancianos***

Se deben seguir las mismas recomendaciones que para los adultos.

#### ***¿Cómo usar **DIANTIX**?***

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Es más probable que deje de fumar si está motivado para hacerlo. Su médico o farmacéutico pueden proporcionarle consejo, apoyo e información adicional para ayudarle a asegurar que su intento de dejar de fumar tenga éxito.

Normalmente, antes de empezar su tratamiento con **DIANTIX** debe decidir una fecha durante la segunda semana de tratamiento (entre el día 8 y el día 14) en la que dejará de fumar. Si no desea o no puede fijar una fecha para dejar de fumar en esas 2 semanas, puede escoger su fecha para dejar de fumar en las 5 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Debe escribir esta fecha en el envase como recordatorio.

<b>Semana 1</b>	<b>Dosis</b>
Día 1 – 3	Del día 1 al 3, debe tomar medio comprimido recubierto (0,5 mg) una vez al día.
Día 4 – 7	Del día 4 al día 7, debe tomar medio comprimido recubierto (0,5 mg) dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día.
<b>Semana 2</b>	
Día 8 – 14	Del día 8 al día 14, debe tomar un comprimido recubierto (1 mg) dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día.
<b>Semana 3</b>	
Día 15 – Fin del tratamiento	Del día 15 al fin del tratamiento, debe tomar un comprimido recubierto (1 mg) dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día.

Si ha dejado de fumar después de 12 semanas de tratamiento, su médico puede recomendarle 12 semanas de tratamiento adicional con **DIANTIX** (1 comprimido dos veces al día) para ayudarlo a no volver a fumar.

Si no puede o no está dispuesto a dejar de fumar de forma inmediata, debe reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho periodo de tratamiento. A continuación, deberá seguir tomando **DIANTIX** un comprimido recubierto dos veces al día durante otras 12 semanas, lo que suma un total de 24 semanas de tratamiento.

Si usted experimenta efectos adversos que no puede tolerar, su médico puede decidir reducir la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

Si tiene problemas de riñón, debe consultar a su médico antes de tomar **DIANTIX**.

Usted puede necesitar una dosis menor.

**DIANTIX** se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua o pueden tomarse con o sin alimentos.

### ***Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos***

**DIANTIX** puede producir mareos y somnolencia. No debe conducir, manejar maquinaria compleja o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa hasta que conozca si este medicamento afecta a su capacidad para llevar a cabo estas actividades.

### ***Toma conjunta de DIANTIX con alimentos y bebidas***

Ha habido algunos informes de aumento de los efectos intoxicantes del alcohol en pacientes que toman **DIANTIX**. No obstante, se desconoce si **DIANTIX** aumenta los efectos del alcohol.

### **Uso apropiado del medicamento DIANTIX**

Se ha demostrado en los ensayos clínicos que si toma todas las dosis de su medicamento a las horas adecuadas y durante el periodo de tratamiento recomendado y anteriormente descrito, aumentarán las posibilidades de dejar de fumar. Por lo tanto, a menos que su médico le de instrucciones de suspender el tratamiento, es importante seguir tomando **DIANTIX** según las indicaciones descritas en la tabla **DIANTIX**.

En la terapia de deshabituación tabáquica, el riesgo de volver a fumar puede ser elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. De forma temporal, cuando deje de tomar **DIANTIX**, puede experimentar mayor irritabilidad, necesidad de fumar, depresión y/o trastornos del sueño. Su médico puede decidir reducir gradualmente su dosis de **DIANTIX** al final del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### ***Se olvidó de tomar DIANTIX***

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Es importante que tome **DIANTIX** regularmente a la misma hora cada día. Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto pueda. Sin embargo, si faltan entre 3 y 4 horas para su siguiente dosis, no tome el comprimido olvidado.

### **A tener en cuenta mientras toma DIANTIX**

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dejar de fumar con o sin tratamiento puede producir distintos síntomas, que pueden incluir cambios de humor (como sentirse deprimido, irritable, frustrado o ansioso),

insomnio, dificultad para concentrarse, disminución del ritmo cardiaco y aumento del apetito o aumento de peso.

Debe ser consciente de la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves, tales como agitación, estado de ánimo depresivo, o cambios en el comportamiento durante un intento de dejar de fumar con o sin **DIANTIX** y debe contactar con un médico si experimenta estos síntomas.

Se han producido efectos adversos graves con poca o rara frecuencia en personas que intentaban dejar de fumar con **DIANTIX**: convulsiones, ictus, ataque al corazón, pensamientos suicidas, pérdida de contacto con la realidad e incapacidad para pensar o juzgar con claridad (psicosis), cambios en la forma de pensar o en el comportamiento (como comportamiento agresivo y anormal), sonambulismo, diabetes y altos niveles de azúcar en sangre. También se han notificado reacciones graves en la piel, incluyendo eritema multiforme (un tipo de erupción) y Síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave con ampollas en la piel, boca y alrededor de los ojos y genitales) y reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema (hinchazón de cara, boca o garganta).

El evento adverso más común asociado con el tratamiento con vareniclina son las náuseas.

En general se describió a las náuseas como leves o moderadas y habitualmente transitorias; no obstante, en algunos pacientes fueron persistentes durante todo el período del tratamiento.

A continuación, se detallan los efectos adversos posibles, de acuerdo con su frecuencia.

-Efectos adversos muy frecuentes: que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Inflamación de la nariz y la garganta, sueños anormales, dificultad para dormir, dolor de cabeza.
- Náuseas.

-Efectos adversos frecuentes: que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Infección de pecho, inflamación de los senos nasales.
- Aumento de peso, apetito disminuido, aumento de apetito.
- Sueño, mareos, cambios en el sentido del gusto.
- Respiración difícil, tos.
- Acidez de estómago, vómitos, estreñimiento, diarrea, sensación de estar hinchado, dolor abdominal, dolor dental, indigestión, flatulencia, sequedad de boca.

- Erupción cutánea, picor.
- Dolor articular, mialgia, dolor de espalda.
- Dolor torácico, cansancio.

-Efectos adversos poco frecuentes: que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Infección por hongos, infección por virus.
- Sensación de pánico, dificultad para pensar, inquietud, cambios de humor, depresión, ansiedad, alucinaciones, cambios en el impulso sexual.
- Convulsiones, temblor, sensación de desgana, menos sensibilidad en el tacto.
- Conjuntivitis, dolor ocular.
- Zumbido en los oídos.
- Angina, frecuencia cardíaca rápida, palpitaciones, aumento del ritmo cardíaco.
- Aumento de la presión sanguínea, acaloramiento.
- Inflamación de la nariz, senos nasales y garganta, congestión de la nariz, garganta y pecho, ronquera, fiebre del heno, irritación de garganta, senos nasales congestionados, exceso de moco nasal con producción de tos, rinorrea.
- Sangre roja en las heces, estómago irritado, cambio del hábito intestinal, eructos, úlceras de boca, dolor en las encías.
- Enrojecimiento de la piel, acné, aumento de la sudoración, sudores nocturnos.
- Espasmos musculares, dolor de la pared torácica.
- Micción anormalmente frecuente, micción nocturna.
- Flujo menstrual aumentado.
- Malestar torácico, enfermedad de tipo gripal, fiebre, sensación de debilidad o malestar.
- Altos niveles de azúcar en sangre.
- Ataque de corazón.
- Pensamientos suicidas.
- Cambios en el pensamiento o comportamiento (como agresión).

-Efectos adversos raros: que pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas

- Sed excesiva.
- Indisposición o sensación de infelicidad, pensamiento lento.
- Ictus.
- Tensión muscular aumentada, dificultad en el habla, dificultades en la coordinación, disminución del sentido del gusto, alteración del patrón de sueño.
- Alteraciones de la vista, decoloración del globo ocular, pupilas dilatadas, sensibilidad a la luz, miopía, ojos llorosos.

- Latido cardíaco irregular o alteraciones en el ritmo cardíaco.
- Dolor de garganta, ronquido.
- Sangre en el vómito, heces anormales, lengua saburral.
- Articulaciones entumecidas, dolor en las costillas.
- Glucosa en la orina, volumen y frecuencia de orina aumentados.
- Secreción vaginal, cambios en la capacidad sexual.
- Sensación de frío, quiste.
- Diabetes.
- Sonambulismo.
- Pérdida de contacto con la realidad e incapacidad para pensar o juzgar con claridad (psicosis).
- Comportamiento anormal.
- Reacciones cutáneas graves incluyendo eritema multiforme (un tipo de erupción) y Síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave con ampollas en la piel, boca y alrededor de los ojos y genitales).
- Reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema (hinchazón de cara, boca o garganta).

Si Ud. experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta información. También puede comunicarlos directamente en la página Web de la ANMAT (ver al final) contribuyendo a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

#### **¿Cómo conservar DIANTIX?**

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

#### **Presentación**

**DIANTIX** se presenta en envases con 60, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

#### ***Si Ud. toma dosis mayores de DIANTIX de las que debiera***

Si usted ha tomado accidentalmente más **DIANTIX** de lo que su médico le prescribió, consulte inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano, lleve su caja de comprimidos o comuníquese con los Centros de Toxicología.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar  
la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a  
ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



**SANTARELLI Alejandro Daniel**  
CUIL 20180985264



**Laboratorios Casasco SAIC**  
Gerencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE PROSPECTO

### DIANTIX

#### VARENICLINA (como vareniclina tartrato), 1 mg

*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

**Industria Argentina**

#### **Fórmula**

Cada comprimido recubierto x 1 mg. contiene

Vareniclina	1,000 mg
(como vareniclina tartrato)	
Excipientes	
Celulosa microcristalina	189,690 mg
Crosacarmelosa sódica	4,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	2,600 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,760 mg
Polietilenglicol 6000	0,740 mg
Dióxido de titanio	1,580 mg
Talco	1,580 mg
Povidona K-30	0,340 mg

#### **Acción Terapéutica**

DIANTIX es un agonista parcial de los receptores centrales nicotínicos de la acetilcolina y de utilidad en el tratamiento de la cesación tabáquica.

**Cód. ATC: N07BA03**

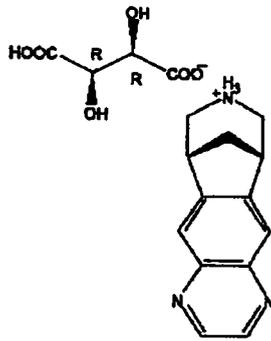
#### **Indicaciones**

DIANTIX está indicado como ayuda en el tratamiento de cesación tabáquica.

#### **Acción farmacológica**

DIANTIX, 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-6H-pirazino[2,3-h]benzazepina, (2R,3R)-2,3-dihidrobutanodioato (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:



## 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 vareniclina 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 a 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  $\alpha_3\beta_4$ , > 3500 veces más que a los receptores  $\alpha_7$ , >20.000 veces más que a los receptores  $\alpha_1\beta\gamma\sigma$ ) o a los receptores y transportadores ni nicotínicos (>2000 veces). La vareniclina también se une con afinidad moderada ( $K_i=350$  nM) al receptor 5-HT<sub>3</sub>.

## Farmacocinética

### *Absorción y distribución*

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. La biodisponibilidad oral de la vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora del día en que se la administre. La unión de la vareniclina a las proteínas plasmáticas es baja ( $\leq 20\%$ ) e independiente tanto de la edad como de la función renal.

#### ***Metabolismo y eliminación***

La vida media de eliminación de la vareniclina es de 24 horas. La vareniclina exhibe un metabolismo mínimo y el 92% se excreta intacta en la orina. 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  $\leq 80$  ml/min). En los pacientes con deterioro moderado de la función renal (clearance de creatinina estimado  $\geq 30$  ml/min y  $\leq 50$  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 de 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC plasmático de la vareniclina en este contexto fueron similares a los de los pacientes sanos que recibieron alrededor de 1 mg dos veces al día. Se recomienda tener precaución cuando se administre **DIANTIX** a pacientes con deterioro de la función renal.

Además, en los pacientes con ERT, la vareniclina se eliminó eficazmente mediante la hemodiálisis.

#### ***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.

#### ***Pacientes pediátricos***

Debido a que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de vareniclina en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de **DIANTIX** pacientes menores de 18 años.

Cuando se administró una única dosis de 0,5 mg y 1 mg de vareniclina a 22 pacientes pediátricos de 12 a 17 años (inclusive), la farmacocinética de la vareniclina 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 AUC (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 vareniclina en la cesación tabáquica se demostró en seis estudios clínicos en los cuales se trató con vareniclina a 3659 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 tres estudios adicionales en pacientes con enfermedad cardiovascular, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y en pacientes a quienes se les indicó seleccionar su fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento.

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 of Healthcare Research and Quality*).

#### **Inicio de abstinencia**

**Estudio 1:** se trató de un estudio de intervalo de dosis de seis semanas de duración en el cual se comparó a vareniclina con un placebo. Este estudio aportó evidencias iniciales de que la vareniclina, 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 la vareniclina 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. La vareniclina se administró en dos dosis divididas. Cada de vareniclina 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 vareniclina 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 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 la vareniclina 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

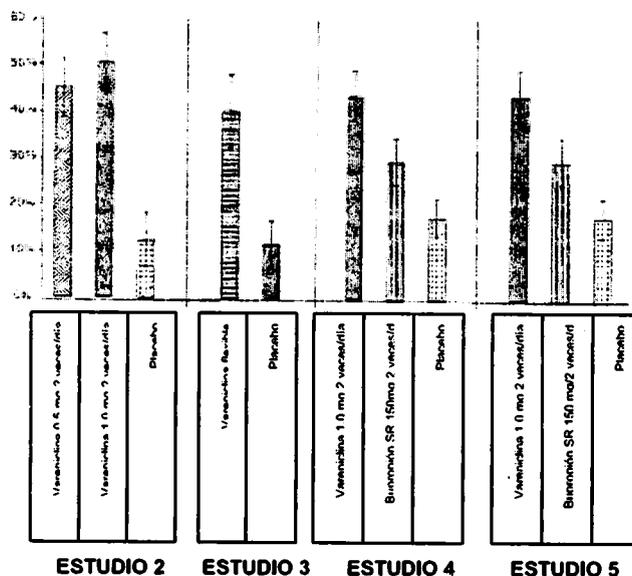
desearan, entre un mínimo de 0,5 mg por día y un máximo de 1 mg 2 veces al día. El 69% de los pacientes titularon hasta la máxima dosis permitida en algún momento del estudio. En el 44% de los pacientes, la dosis modal escogida fue de 1 mg 2 veces al día; en apenas algo más de la mitad de los participantes del estudio, la dosis modal escogida fue de 1 mg/día o inferior. De los sujetos tratados con vareniclina, 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 vareniclina 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 vareniclina 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 vareniclina 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 vareniclina 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 obtuvo con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de vareniclina 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.

Del mismo modo, en el Estudio 5, los sujetos tratados con vareniclina 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 vareniclina mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, con 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, semana 9 a 12 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios**

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

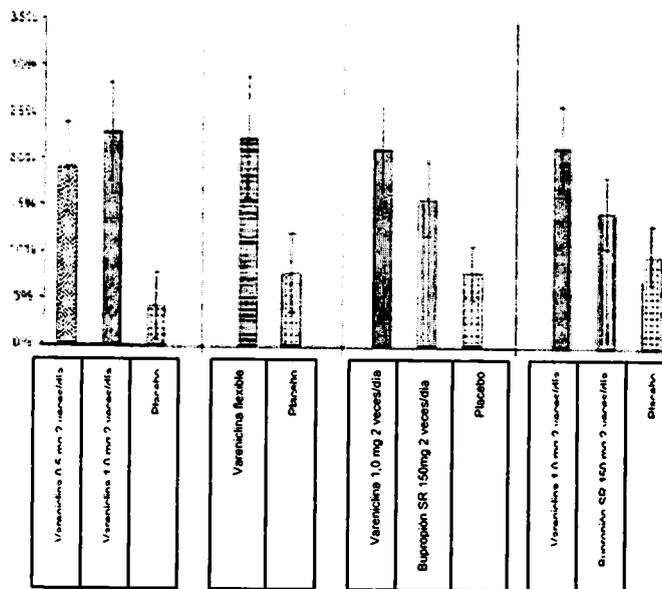
#### Necesidad de fumar

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, la vareniclina 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 vareniclina tuvieron mayor probabilidad de 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**



**ESTUDIO 2 ESTUDIO 3 ESTUDIO 4 ESTUDIO 5**  
**Tabla 2 – Abstinencia continua, semana 9 a 52 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios**

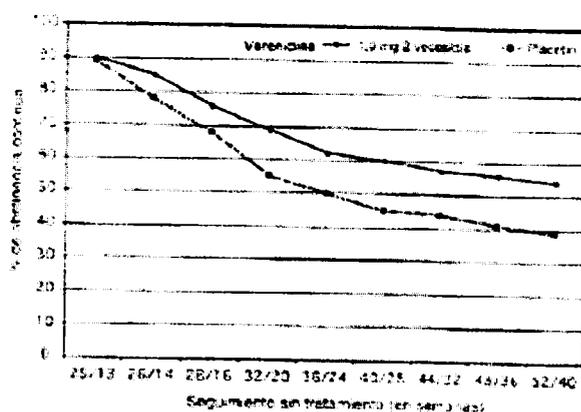
	Vareniclina 0,5 mg 2 veces/día	Vareniclina 1 mg 2 veces/día	Vareniclina Flexible	Bupropión SR	Placebo
<b>Estudio 2</b>	19% (14%, 24%)	23% (18%, 28%)			4 (1%, 8%)
<b>Estudio 3</b>			22% (16%, 29%)		8% (3%, 12%)
<b>Estudio 4</b>		21% (17%, 26%)		16% (12%, 20%)	8% (5%, 11%)
<b>Estudio 5</b>		44% (17%, 26%)		30% (11%, 18%)	18% (7%, 13%)

**Estudio 6:** en este estudio se evaluó el efecto de 12 semanas adicionales de tratamiento con vareniclina sobre la probabilidad de abstinencia a largo plazo. Los pacientes de este estudio (n=1927) fueron tratados en forma abierta con vareniclina 1 mg 2 veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que habían dejado de fumar en la Semana 12 fueron randomizados a un tratamiento doble ciego con vareniclina (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 vareniclina (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 (vareniclina 54% y placebo 39%).

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

**Figura 3 – Tasa de abstinencia continua durante el seguimiento sin tratamiento**



#### **Sujetos con enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Se evaluó la vareniclina 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 ésta) que se les había diagnosticado durante más de 2 meses. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir vareniclina 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 vareniclina tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 4%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 14%) y de la semana 9 a 52 (el 20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 7%).

La vareniclina se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de sujetos de  $\geq 35$  años con EPOC leve o moderada con un volumen espiratorio forzada (VEF)<sub>1</sub>/una capacidad vital forzada (CVF) posterior al uso del broncodilatador de  $<70\%$  y un VEF<sub>1</sub>  $\geq 50\%$  del valor normal previsto. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir vareniclina 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 vareniclina

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 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 cardiovascular (ECV) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**

	Semana 9 a 12		Semana 9 a 52	
	Vareniclina 1 mg BID	Placebo	Vareniclina 1 mg BID	Placebo
Estudio de ECV	47% (42%,53%)	14% (11%,18%)	20% (16%,24%)	7% (5%,10%)
Estudio de EPOC	41% (34%,47%)	9% (6%,13%)	19% (14%,24%)	6% (3%,9%)

BID = dos veces por día

#### **Instrucciones alternativas para establecer una fecha para dejar de fumar**

La vareniclina 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 vareniclina 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 vareniclina 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%).

#### **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 0,5 mg (medio comprimido) debe comenzar a administrarse una semana antes de esta fecha. De manera alternativa, el paciente que puede comenzar a recibir la dosis de **DIANTIX**, y, luego, establecer una fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento.

**DIANTIX** debe tomarse después de la comida y con vaso lleno de agua.

La dosis recomendada de **DIANTIX** es de un comprimido (1 mg) dos veces al día, después de 1 semana de titulación, según se indica a continuación.

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

A los pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos de **DIANTIX** se les pueden reducir estas dosis en forma temporaria o permanente.

El tratamiento con **DIANTIX** 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 **DIANTIX** para aumentar aún más la probabilidad de abstinencia a largo plazo. Se debe alentar a los pacientes que no logren dejar de fumar durante las 12 semanas de tratamiento inicial, o los que tengan una recaída después del tratamiento, a hacer otro intento una vez que se haya identificado y abordado los factores que contribuyen al fracaso del intento.

#### **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 la dosis inicial recomendada de **DIANTIX** 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.

##### ***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 **DIANTIX**. En pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de **DIANTIX** en pacientes menores de 18 años.

#### **Contraindicaciones**

**DIANTIX** está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la vareniclina o a alguno de los excipientes del producto.

## **Advertencias y Precauciones**

### ***Síntomas neuropsiquiátricos***

Se informaron síntomas neuropsiquiátricos serios en los pacientes tratados con vareniclina (*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, hostilidad, agitación, ansiedad y pánico, así como ideación suicida, intento de suicidio y suicidio. Algunos de los casos informados pueden haber sido complicados por los síntomas de abstinencia nicotínica en los pacientes que dejaron de fumar. La depresión puede ser un síntoma de la abstinencia de nicotina. La depresión, que rara vez incluye ideación suicida, se informó en los fumadores que intentaron dejar de fumar sin medicación. Sin embargo, algunos de estos síntomas se observaron en los pacientes que recibían vareniclina y que continuaron fumando. La mayoría de los síntomas informados fueron durante el tratamiento con vareniclina, pero algunos ocurrieron después de la discontinuación del tratamiento con vareniclina. Estos eventos se produjeron en pacientes con y sin enfermedad psiquiátrica preexistente, algunos pacientes tuvieron empeoramiento de sus enfermedades psiquiátricas. Se debe observar a todos los pacientes tratados con vareniclina para detectar síntomas neuropsiquiátricos o empeoramiento de la enfermedad psiquiátrica preexistente, incluidos cambios en el comportamiento, hostilidad, agitación, depresión y eventos relacionados con el suicidio, entre ellos ideación, comportamiento e intento de suicidio. En los estudios previos a la comercialización de vareniclina no participaron pacientes con enfermedades psiquiátricas serias tales como esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, por lo que no se establecieron la seguridad ni la eficacia de vareniclina en estos pacientes.

Se debe advertir a los pacientes y a las personas a cargo de su cuidado que, ante la aparición, depresión, 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 **DIANTIX** 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 vareniclina. 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.

Se deben evaluar los riesgos de **DIANTIX** contra los beneficios de su uso. Se ha demostrado que vareniclina aumenta la probabilidad de abstinencia de tabaco hasta

por un año en comparación con el tratamiento con placebo. Dejar de fumar tiene beneficios inmediatos y sustancias para la salud.

#### ***Angioedema y reacciones de hipersensibilidad***

Durante la etapa de comercialización se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, entre ellas angioedema, en los pacientes tratados con vareniclina. 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 requirió atención médica de emergencia debido al uso de vareniclina y que procuren atención médica de inmediato en caso de sufrir estos síntomas.

#### ***Reacciones cutáneas serias***

Durante la etapa de comercialización se reportaron casos de reacciones cutáneas serias, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes tratados con vareniclina. Dado que estas reacciones cutáneas pueden ser potencialmente fatales, se debe explicar a los pacientes que suspendan el uso de **DIANTIX** 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.

#### ***Eventos cardiovasculares***

En un ensayo clínico controlado por placebo en el cual vareniclina 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 vareniclina, aunque ocurrieron determinados eventos cardiovasculares no mortales con mayor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina que en pacientes tratados con placebo. En la tabla 4 más abajo puede verse la incidencia de defunciones y selección de eventos cardiovasculares graves no mortales que ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con vareniclina, 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 4 - Mortalidad y eventos cardiovasculares graves no mortales**

**adjudicados en el ensayo de vareniclina controlado por placebo, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable**

<b>Mortalidad y eventos cardiovasculares</b>	<b>Vareniclina (N=353) n (%)</b>	<b>Placebo (N=350) n (%)</b>
<b><i>Mortalidad (cardiovascular y general hasta las 52 semanas)</i></b>		
Muertes cardiovasculares	1 (0,3)	2 (0,6)
Mortalidad general	2 (0,6)	5 (1,4)
<b><i>Eventos cardiovasculares no mortales (tasa bajo vareniclina &lt; Placebo)</i></b>		
<b><u>Hasta 30 días después del tratamiento</u></b>		
Infarto de miocardio no mortal	4 (1,1)	1 (0,3)
Accidente cerebrovascular no mortal	2 (0,6)	0 (0,0)
<b><u>Más allá de 30 días después del tratamiento y hasta las 52 semanas</u></b>		
Infarto de miocardio no mortal	7 (2,0)	2 (0,6)
Necesidad de revascularización coronaria por angina de pecho	6 (1,7)	4 (1,1)
Ataque transitorio de isquemia	1 (0,3)	0 (0,0)
Diagnóstico nuevo de enfermedad vascular periférica (EVP) u hospitalización por algún procedimiento de EVP	5 (1,4)	2 (0,6)

La seguridad cardiovascular de vareniclina fue evaluada mediante un metaanálisis de 15 ensayos clínicos, con tratamientos de  $\geq 12$  semanas de duración y participación de 7002 pacientes (4190 vareniclina, 2812 placebo), para evaluar sistemáticamente. Se incluyó en el metaanálisis el estudio en pacientes con enfermedad cardiovascular estable descrito más arriba. En el metaanálisis, hubo tasas más bajas de mortalidad general (vareniclina 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) y mortalidad cardiovascular (vareniclina 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) en los grupos bajo vareniclina, en comparación con los grupos del placebo.

El análisis clave de seguridad cardiovascular incluyó la ocurrencia y cronología de un punto final combinado para los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Estos eventos incluidos en el criterio de valoración fueron adjudicados por un comité independiente que obró a ciegas. En general, un pequeño número de MACE ocurrieron en los ensayos incluidos en el metaanálisis, tal como se muestra en la tabla 5. Estos eventos ocurrieron principalmente en pacientes con casos conocidos de enfermedad cardiovascular.

**Tabla 5 – Número de casos de MACE, proporción de riesgos y diferencias**

**de tasas en un metaanálisis de 15 ensayos clínicos que comparó  
vareniclina con placebo\***

	<b>Vareniclina N=4190</b>	<b>Placebo N=2812</b>
<b>Casos de MACE, n (%)</b>	13 (0,31%)	6 (0,21%)
Pacientes-años de exposición	1316	839
<b>Proporción de riesgos (95% IC)</b>	1,95 (0,79, 4,82)	
<b>Diferencia de tasas por 1000 pacientes-años (95% IC)</b>	6,30 (-2,40, 15,10)	

\*Incluye los MACE ocurridos hasta 30 días después del tratamiento.

El metaanálisis demostró que la exposición a vareniclina resultó en una proporción de riesgos para MACE de 1,95 (IC 95% de 0,79 a 4,82) para pacientes hasta 30 días después del tratamiento, lo cual equivale a un aumento calculado de 6,3 eventos MACE por 1000 pacientes-año de exposición. El metaanálisis demostró tasas más altas en los puntos finales cardiovasculares para los pacientes bajo tratamiento con vareniclina en comparación con los pacientes del placebo, a través de diferentes períodos de tiempo y análisis de sensibilidad previamente especificados, incluidos varios grupos de estudio y resultados cardiovasculares. Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos, sí fueron constantes. El número de eventos fue en general bajo, y por esto es baja la posibilidad de descubrir una diferencia estadísticamente significativa en una señal de esta magnitud.

Vareniclina no se estudió en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable ni en pacientes que hubieran tenido eventos cardiovasculares dos meses antes de la selección. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico acerca de la aparición o el empeoramiento de síntomas de enfermedad cardiovascular. Los riesgos de vareniclina deben compararse con los beneficios de usarla en fumadores con enfermedad cardiovascular. El tabaquismo es, en sí, un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que vareniclina aumenta la probabilidad de abstinencia de fumar por hasta un año en comparación con el tratamiento con placebo.

### **Precauciones**

#### **Generales**

Las náuseas fueron el evento adverso más común asociado al tratamiento con vareniclina. 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 vareniclina 1 mg 2 veces al día refirieron náuseas después de una semana inicial de titulación de la dosis. En los pacientes tratados con vareniclina 0,5 mg 2 veces al día la incidencia de náuseas fue del 16% después de la titulación inicial. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con vareniclina 1 mg 2 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.

#### **Lesión accidental**

Durante la etapa de comercialización de vareniclina se informaron accidentes de tránsito, incidentes en el tránsito que lograron evitarse y otras lesiones accidentales en los pacientes tratados con vareniclina. En algunos casos, los pacientes informaron somnolencia, mareos, pérdida de conocimiento o dificultad para concentrarse que causaron incapacidad, o preocupación por una posible incapacidad, para conducir o para operar maquinaria. Se debe aconsejar a los pacientes que sean cautelosos al conducir o al operar maquinaria o al participar en otras actividades potencialmente peligrosas hasta que conozcan el modo en que vareniclina puede afectarlos.

#### **Efectos de la cesación tabáquica**

Los cambios fisiológicos que surgen como resultado de dejar de fumar, con o sin tratamiento vareniclina, 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 medicamentosas**

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 (IC<sub>50</sub> >6400 ng/ml): 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4/5. Del mismo modo, en estudios *in vitro* realizados con hepatocitos humanos, la vareniclina no indujo las enzimas 1<sup>α</sup>2 y 3<sup>α</sup>4 del citocromo P450.

Estudios realizados *in vitro* demostraron que la vareniclina no inhibe las proteínas transportadoras renales humanas con las concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que la vareniclina afecte a los fármacos que se eliminan por secreción renal (*por ejemplo*, metformina, véase 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. La

coadministración con inhibidores del OCT2 puede no requerir un ajuste de la dosis de vareniclina ya que es de esperar que el aumento de la exposición sistémica a la vareniclina no sea clínicamente significativo (véase 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 la vareniclina (ver Farmacocinéticas).

**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 (INR). 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.

#### **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 a 17 sujetos (6%).

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de vareniclina 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 CK-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 AUC). 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), las incidencias 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 AUC) 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 AUC). 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 evidencia 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 UC 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 AUC 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 AUC con una dosis de 1 mg 2 veces al día).

### **Embarazo**

Embarazo categoría C – No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales, vareniclina provocó disminución en el peso fetal, aumento del reflejo de sobresalto acústico, y disminución de la fertilidad en las crías. **DIANTIX** sólo debe administrarse durante el embarazo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

En estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, se administró succinato de vareniclina a ratas y conejos hembra preñadas durante la organogénesis en dosis orales de hasta 15 y 30 mg/kg/día, respectivamente. Estas exposiciones fueron

equivalentes a 36 (en ratas) y 50 (en conejos) veces superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al AUC con una dosis de 1 mg dos veces al día. Si bien no se produjeron anomalías fetales estructurales en ninguna de las especies, hubo 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 en base al AUC). La reducción en el peso fetal no se produjo a exposiciones en animales equivalentes a 23 veces superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al AUC.

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. Esto dio por resultado exposiciones equivalentes a 36 veces superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al AUC de 1 mg dos veces al día. Se produjeron una disminución en la fertilidad y un aumento del reflejo de sobresalto acústico en las crías.

#### ***Lactancia***

Si bien se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna, los estudios en animales demostraron que la vareniclina puede transferirse a las crías en período de lactancia. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y al potencial de que los lactantes sufran reacciones adversas serias a **DIANTIX** se debe decidir suspender la lactancia o suspender el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

#### ***Parto***

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

#### ***Uso en Pediatría***

Debido a que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de la vareniclina en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de **DIANTIX** en pacientes menores de 18 años.

#### ***Uso en Geriatría***

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 76 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 para el Paciente**

- Se le debe indicar al paciente que debe establecer una fecha para dejar de fumar y comenzar el tratamiento con **DIANTIX** una semana antes de la fecha establecida. De manera alternativa, se le debe indicar al paciente que puede comenzar a recibir la dosis de **DIANTIX** 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 tengan algunas recaídas después del día fijado para dejar de fumar.
- Se le debe indicar al paciente que **DIANTIX** debe tomarse después de comer y con un vaso lleno de agua.
- Se le debe indicar al paciente cómo titular la dosis de **DIANTIX** 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 deben 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 1 mg a la mañana y 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 pueden ser efectos colaterales de **DIANTIX** y que generalmente son transitorios; sin embargo, se le debe indicar al paciente que si esos síntomas le causan una molestia persistente, deben 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 **DIANTIX**.

- Se debe informar al paciente que dejar de fumar, con o sin **DIANTIX**, 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, ansiedad y pánico, así como ideación suicida y suicidio cuando intentaron dejar de fumar mientras recibían **DIANTIX**. Si el paciente presenta agitación, hostilidad, depresión o cambios en el comportamiento o pensamiento que no son típicos en él, o si presenta ideación suicida o comportamiento suicida, debe interrumpir el tratamiento con **DIANTIX** e informar los síntomas a su médico de inmediato.
- 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 le 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 de uso de **DIANTIX** durante el embarazo y la lactancia y los beneficios de la cesación tabáquica con o sin **DIANTIX**. Se le debe recomendar a los pacientes que manejen vehículos u operan maquinarias, que lo hagan con precaución hasta que ellos conozcan cómo les afecta el hecho de dejar de fumar con **DIANTIX**.
- 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 puede producir un compromiso respiratorio potencialmente fatal. Se debe explicar a los pacientes que discontinúen el uso de **DIANTIX** y que procuren atención médica de inmediato en caso de sufrir estos síntomas.
- Se debe informar que algunos pacientes tratados con vareniclina reportaron reacciones cutáneas serias, tales como síndrome de Stenvens-Johnson y eritema multiforme. Se les debe aconsejar que suspendan el uso de **DIANTIX** ante el primer signo de una erupción cutánea con lesiones en la mucosa o alguna reacción cutánea y que se comuniquen de inmediato con el 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 la vareniclina, más de 4.500 sujetos estuvieron expuestos a vareniclina 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 vareniclina 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 vareniclina 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 vareniclina (>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 vareniclina 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 vareniclina de 0,5 mg 2 veces al día después de la titulación inicial de la dosis, la incidencia fue del 16% en comparación 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 algunas pacientes fueron persistentes durante todo el período del tratamiento.

En la Tabla 6 se observan los eventos adversos observados con vareniclina y el placebo en los estudios 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  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con vareniclina 1 mg dos veces por día, y presente más comúnmente que en el grupo placebo, junto con los “términos preferidos” (TP) informados en  $\geq$  al 1% de los pacientes tratados con vareniclina (y al menos con una frecuencia 0,5% superior al placebo).

Los términos preferidos muy 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 6 – EA comunes emergentes del tratamiento (%) informados en los estudios con dosis fija controlados con placebo (Grupos terminológicos de mayor nivel  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con vareniclina 1 mg 2 veces por día, y más comúnmente que en el grupo placebo, junto con los “términos preferidos” (TP) informados en  $\geq 1\%$  en el grupo tratados con vareniclina 1 mg 2 veces al día y vareniclina 1 mg 2 veces al día al menos un 0,5% más que con el placebo).**

SISTEMA u ÓRGANO Grupos terminológicos Término preferido (TP)	VARENICLINA 0,5 mg 2 veces/día N=129	VARENICLINA 0,5 mg 2 veces/día N=129	PLACEBO N=805
<b>GASTROINTESTINAL</b>			
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
<b>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS</b>			
Alteraciones/trastornos del sueño			
- Insomnio**	19	18	13
- Sueños anormales	9	13	5
- Trastornos del sueño	2	5	3
- Pesadillas	2	1	0
<b>SISTEMA NERVIOSO</b>			
Cefaleas			
- Cefalea	19	15	13
Trastornos neurológicos NEC <sup>1</sup>			
- Disgeusia	8	5	4
- Somnolencia	3	3	2
- Letargo	2	1	0
<b>TRASTORNOS GENERALES</b>			
Trastornos generales NEC			
- Fatiga/malestar/general/astenia	4	7	6
<b>RESPIRATORIO/TORÁCICO/MEDIASTÍNICO</b>			
Trastornos respiratorios NEC			
- Rinorrea	0	1	0
- Disnea	2	1	1
Trastornos del tracto respiratorio superior	7	5	4
<b>PIEL/TEJIDO SUBCUTÁNEO</b>			
Afecciones epidérmicas y dérmicas			
- Erupción	1	3	2

- Prurito	0	1	1
<b>METABOLISMO Y NUTRICIÓN</b>			
Trastornos del apetito/nutrición general			
- Aumento del apetito	4	3	2
- Pérdida del apetito/anorexia	1	2	1
<sup>1</sup> NEC= del inglés "Not elsewhere classified" (no clasificados en otra categoría). <sup>*</sup> Incluye el Término preferido "Abdominal" (dolor, dolor superior, dolor inferior, malestar, hiperestesia, distensión) y malestar estomacal. <sup>**</sup> Incluye los Términos preferidos Insomnio/insomnio medio/despertar muy temprano.			

El patrón general y la frecuencia de eventos adversos durante los estudios a largo plazo fueron muy similares a los descritos en la Tabla 6, 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 vareniclina 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 del tratamiento informados por los pacientes tratados con vareniclina durante todos los estudios clínicos. La lista no incluye aquellos eventos ya enumerados, 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, arritmia, bradicardia. **Raros:** fibrilación auricular, aleteo cardíaco, arteriopatía coronaria, cardiopatía pulmonar, síndrome coronario agudo.

#### TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO

**Poco frecuentes:** acúfenos, vértigo. **Raros:** sordera, enfermedad de Ménière.

#### TRASTORNOS ENDÓCRINOS

**Poco frecuentes:** trastornos tiroideos.

#### TRASTORNOS OCULARES

**Poco frecuentes:** conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular, visión borrosa, alteraciones visuales, dolor ocular. **Raros:** ambliopía nocturna adquirida, ceguera transitoria, catarata subcapsular, trastornos vasculares oculares, fotofobia, moscas volantes.

#### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

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

#### TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

**Frecuentes:** dolor de pecho, síndrome pseudogripal, edema, sed. **Poco frecuentes:** malestar de pecho, escalofríos, pirexia.

#### TRASTORNOS HEPATOBILIARES

**Poco frecuentes:** trastornos de la vesícula biliar.

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE

**Poco frecuentes:** hipersensibilidad al fármaco.

#### INVESTIGACIONES

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

#### TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES

**Poco frecuentes:** diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipopotasemia. **Raros:** hiperpotasemia, hipoglucemia.

#### TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y DEL TEJIDO CONECTIVO

**Frecuentes:** artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor del músculo esquelético, mialgia. **Poco frecuentes:** artritis, osteoporosis. **Raros:** miositis.

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

**Frecuentes:** alteraciones de la atención, mareo, alteraciones sensoriales. **Poco frecuentes:** amnesia, migraña, parosmia, hiperactividad motora, síndrome de piernas inquietas, síncope, temblor. **Raros:** alteraciones del equilibrio, accidente cerebrovascular, convulsión, disartria, parálisis facial, deterioro mental, esclerosis múltiple, nistagmo, deterioro de las habilidades psicomotoras, ataque isquémico transitorio, defecto del campo visual.

#### TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

**Frecuentes:** ansiedad, depresión, trastornos emocionales, irritabilidad, inquietud. **Poco frecuentes:** agresión, agitación, desorientación, disociación, reducción de la libido, cambios de humor, anomalías del pensamiento. **Raros:** bradifrenia, euforia, alucinaciones, trastornos psicóticos, ideación suicida.

#### TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

**Frecuentes:** poliuria **Poco frecuentes:** nefrolitiasis, nocturia, anomalías urinarias, síndrome uretral. **Raros:** insuficiencia renal aguda, retención urinaria.

#### TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y MAMARIOS

**Frecuentes:** trastornos menstruales. **Poco frecuentes:** disfunción eréctil. **Raros:** disfunción sexual.

#### TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁVICOS Y MEDIASTÍNICOS

**Frecuentes:** epistaxis, trastornos respiratorios. **Poco frecuentes:** asma. **Raros:** pleuresía, embolia pulmonar.

#### TRASTORNOS DEL TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO

**Frecuentes:** hiperhidrosis. **Poco frecuentes:** acné, dermatitis, sequedad de piel, eczema, eritema, psoriasis, urticaria. **Raros:** reacción de fotosensibilidad.

#### TRASTORNOS VASCULARES

**Frecuentes:** sofocos, hipertensión. **Poco frecuentes:** hipotensión, isquemia, isquemia periférica, trombosis.

La vareniclina también se estudió en un ensayo realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, un ensayo realizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en 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").

En el ensayo de pacientes con enfermedad cardiovascular estable, se informaron más tipos y una cantidad superior de eventos cardiovasculares en comparación con los estudios previos a la comercialización. Los eventos cardiovasculares emergentes del tratamiento (durante el tratamiento o 30 días después del tratamiento) informados con una frecuencia  $\geq 1\%$  en cada grupo de tratamiento en este estudio fueron angina de pecho (del 3,7% y del 2,0% para vareniclina y placebo, respectivamente), dolor de pecho (del 2,5% en comparación con el 2,3%), edema periférico (del 2,0% en comparación con el 1,1%), hipertensión (del 1,4% en comparación con el 2,6%) y palpitaciones (del 0,6% en comparación con el 1,1%). Las muertes y los eventos cardiovasculares serios que se produjeron durante las 52 semanas del estudio (emergentes del tratamiento y no emergentes del tratamiento) fueron adjudicados por un comité independiente en condición ciega. Los siguientes eventos emergentes del tratamiento adjudicados se produjeron con una frecuencia  $\geq 1\%$  en cada uno de los grupo de tratamiento: infarto de miocardio no mortal (del 1,1% en comparación con el 0,3% para vareniclina y placebo, respectivamente) y hospitalización por angina de pecho (del 0,6% en comparación con el 1,1%). Durante el seguimiento sin tratamiento de 52 semanas, los eventos adjudicados incluyeron necesidad de revascularización coronaria (del 2,0% en comparación con el 0,6%), hospitalización por angina de pecho (del 1,7% en comparación con el 1,1%), nuevo diagnóstico de enfermedad vascular

periférica (PVD) u hospitalización por un procedimiento par ala PDV (del 1,4% en comparación con el 0,6%). Algunos de los pacientes que requirieron revascularización coronaria fueron sometidos al procedimiento como parte del tratamiento del infarto de miocardio no mortal y la hospitalización por angina. Se produjo muerte cardiovascular en el 0,3% de los pacientes del grupo de vareniclina y en el 0,6% de los pacientes en el grupo de placebo durante el transcurso del estudio de 52 semanas.

Los eventos adversos en el ensayo de pacientes con EPOC y en el ensayo con la instrucción de una fecha alternativa para dejar de fumar fueron similares en términos cuantitativos y cualitativos a los que se observaron en estudios previos a la comercialización.

#### ***Experiencia post-marketing***

Los siguientes eventos adversos han sido informados durante la comercialización de vareniclina. 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 vareniclina (*ver Advertencias y Precauciones*). La cesación tabáquica, con o sin tratamiento, está asociada a síntomas de abstinencia nicotínica y a la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes. No todos estos pacientes tenían antecedentes de enfermedades psiquiátricas preexistentes y no todos los pacientes habían dejado de fumar. No se conoce el rol de la vareniclina en estos casos (*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 vareniclina *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 vareniclina. 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, en base a la relación temporal entre el uso del medicamento y los eventos.

#### **ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS**

### **Sustancias controladas**

La vareniclina no es una sustancia controlada.

*Seres humanos:* menos de 1 de cada 1000 pacientes informaron euforia en los estudios clínicos de vareniclina. Con las dosis más altas (superiores a 2 mg), vareniclina 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 vareniclina 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.

*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 una generalización al abandono de la nicotina. En estudios de autoadministración, el grado en el que la vareniclina sustituye a la nicotina depende del requerimiento de la tarea. 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 Acción Farmacológica, 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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

### **Presentación**

**DIANTIX** se presenta en envases con 60, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

### **Forma de conservación**

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



anmat

SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



anmat

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
CUIT 30501596082  
DIRECTORIO



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**DIANTIX**

**VARENICLINA (como vareniclina tartrato) 1 mg**

*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote N°

Vencimiento



anmat

SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



anmat

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
CUIT 30501596082  
DIRECTORIO



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

# PROYECTO DE RÓTULO

## DIANTIX

### VARENICLINA (como vareniclina tartrato) 1 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

#### Fórmula

Cada comprimido recubierto x 1 mg. contiene

Vareniclina (como vareniclina tartrato)	1,000 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	189,690 mg
Crosacarmelosa sódica	4,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	2,600 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,760 mg
Polietilenglicol 6000	0,740 mg
Dióxido de titanio	1,580 mg
Talco	1,580 mg
Povidona K-30	0,340 mg

Posología: ver prospecto interno.

#### Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 180, 500 y  
siendo los dos últimos para Uso Hospitalario exclusivo.



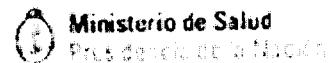
dos recubiertos,



Lote N°  
SANTARELLA Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264

anmat

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
CUIT 30501596082  
DIRECTORIO



22 de febrero de 2018

**DISPOSICIÓN N° 1541****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 58655****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000053-17-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

VARENICLINA 1 mg COMO VARENICLINA TARTRATO 1,71 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

651184

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AA1), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2





SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480





Buenos Aires, 16 DE FEBRERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 1541**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58655**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: DIANTIX

Nombre Genérico (IFA/s): VARENICLINA

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel: (+54-11) 4340-0300 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Medicos**  
Av. Belgrano 1430  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

VARENICLINA 1 mg COMO VARENICLINA TARTRATO 1,71 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 189,69 mg NÚCLEO 1  
 CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,6 mg NÚCLEO 1  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1,76 mg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 6000 0,74 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 1,58 mg CUBIERTA 1  
 TALCO 1,58 mg CUBIERTA 1  
 POVIDONA K 30 0,34 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE POR 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE POR 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE POR 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

ENVASE POR 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 60, 180, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

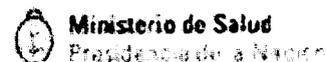
**Productos Médicos**  
Av. Beirano 1430  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAJ), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**FORMA RECONSTITUIDA**

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07BA03

Acción terapéutica: DIANTIX es un agonista parcial de los receptores centrales nicotínicos de la acetilcolina y de utilidad en el tratamiento de la cesación tabáquica.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DIANTIX está indicado como ayuda en el tratamiento de cesación tabáquica

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S****Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:****a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1486  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000053-17-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0300 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1097AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

