Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2737

BUENOS AIRES, 09 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004087-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CHAMPIX / VARENICLINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg - 1 mg, aprobada por Certificado Nº 53.460.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CHAMPIX / VARENICLINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg - 1 mg, aprobada por Certificado Nº 53.460 y Disposición Nº 7280/06, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 85 a 159.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7280/06 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 109, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.460 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004087-13-5

DISPOSICIÓN Nº 2737

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....2737..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.460 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CHAMPIX / VARENICLINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg – 1 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7280/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018282-06-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5429/12.-	Prospectos de fs. 85 a 159, corresponde desglosar de fs. 85 a 109.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.460

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 09 MAY 2013,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-004087-13-5

DISPOSICIÓN Nº 2737

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

CHAMPIX

VARENICLINA

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **INDUSTRIA ALEMANA**

COMPOSICION

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

INDICACIONES

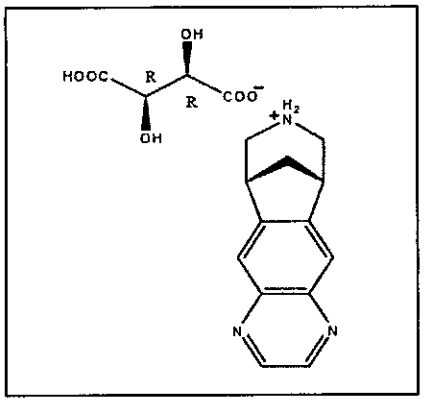
CHAMPIX está indicado como ayuda en el tratamiento de cesación tabáquica.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

DESCRIPCIÓN

CHAMPIX comprimidos, contiene el principio activo vareniclina (como sal de tartrato), un agonista parcial selectivo del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos de la acetilcolina.

La *vareniclina*, como sal de tartrato, es un sólido blanco, blanquecino o amarillento que tiene la siguiente designación química: 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6*H*-pirazino[2,3-h][3]benzazepina, (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanedioato (1:1). Es sumamente soluble en agua. El tartrato de vareniclina tiene un peso molecular de 361,35 Daltons y su fórmula molecular es $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$. Su estructura química es la siguiente:



PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La vareniclina es un agonista parcial selectivo del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos de la acetilcolina; se une con gran afinidad y selectividad al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina. Se cree que la eficacia de CHAMPIX en la cesación tabáquica es el resultado de la actividad de la vareniclina en un subtipo de receptor nicotínico donde su unión produce una actividad agonista, a la vez que simultáneamente impide la unión de la nicotina al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores.

Los estudios electrofisiológicos realizados *in vitro* y los estudios neuroquímicos realizados *in vivo* demostraron que la vareniclina se une al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina y estimula los receptores, pero en un grado significativamente inferior que la nicotina. La vareniclina bloquea la capacidad de la nicotina de activar los receptores $\alpha_4\beta_2$ y, de este modo, la capacidad de estimular el sistema dopamínico mesolímbico a nivel nervioso central, que se cree que es el mecanismo neuronal que origina el refuerzo de la adicción y la gratificación que se experimenta al fumar. La vareniclina es sumamente selectiva y se une con mayor potencia a los receptores $\alpha_4\beta_2$ que a cualquier otro receptor nicotínico (>500 veces más que a los receptores $\alpha_3\beta_4$, >3500 veces más que a los receptores α_7, >20.000 veces más que a los receptores $\alpha_1\beta\gamma\delta$) o a los receptores y transportadores no nicotínicos (> 2000 veces). La vareniclina también se une con afinidad moderada (Ki = 350 nM) al receptor 5-HT3.

Propiedades Farmacocinéticas

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 aproximadamente. 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.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la vareniclina no se ve afectada en los pacientes con deterioro leve de la función renal (clearance de creatinina estimado >50 ml/min y ≤80 ml/min). En los pacientes con deterioro moderado de la función renal (clearance de creatinina estimado ≥30 ml/min y ≤50 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 día a la semana, la exposición a la vareniclina aumentó 2,7 veces después de la administración de 0,5 mg una vez al día durante 12 días. La $C_{máx}$ y el AUC plasmáticos de la vareniclina en este contexto fueron similares a los de los pacientes sanos que recibieron alrededor de 1 mg dos veces al día. Se recomienda tener precaución cuando se administre CHAMPIX a pacientes con deterioro de la función renal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Además, en los pacientes con ERT, la vareniclina se eliminó eficazmente mediante la hemodiálisis (ver **SOBREDOSIFICACIÓN**).

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 CHAMPIX en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes menores de 18 años.

Se ha investigado la farmacocinética de dosis únicas y múltiples de vareniclina en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (inclusive) y fue aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango estudiado de 0,5 mg a 2 mg diarios. La exposición sistémica en estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal >55 kg, según lo evaluado por el AUC (0-24), fue comparable a la observada para las mismas dosis en la población adulta. Cuándo 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

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

La eficacia de CHAMPIX en la cesación tabáquica se demostró en seis estudios clínicos en los cuales se trató con CHAMPIX 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 for Healthcare Research and Quality*].

Inicio de la abstinencia

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

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

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

Estudio 3: Este estudio de dosis flexible en el cual participaron 312 pacientes analizó el efecto de una estrategia de dosis titulada por el paciente, tanto para CHAMPIX como para el placebo. Después de una

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

semana inicial de titulación a una dosis de 0,5 mg dos veces al día, los participantes podían ajustar la dosis con la frecuencia que desearan, entre un mínimo de 0,5 mg por día y un máximo de 1 mg 2 veces al día. El 69% de los pacientes titularon hasta la máxima dosis permitida en algún momento del estudio. En el 44% de los pacientes, la dosis modal escogida fue de 1 mg 2 veces al día; en apenas algo más de la mitad de los participantes del estudio, la dosis modal escogida fue de 1 mg/día o inferior.

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

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

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

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

Figura 1: Abstinencia continua, semanas 9 a 12

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

D.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

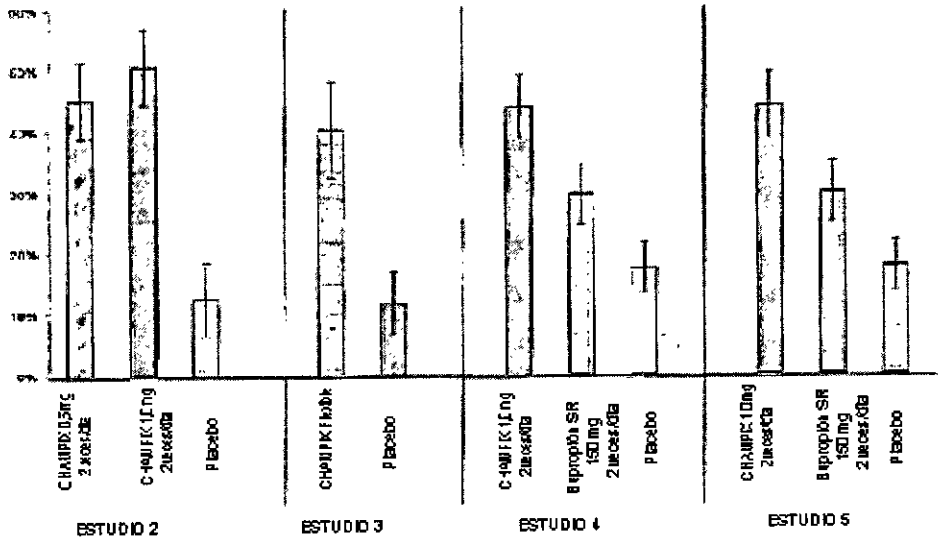


Tabla 1: Abstinencia continua, semanas 9 a 12 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios

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

Necesidad de fumar

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

Abstinencia a largo plazo

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

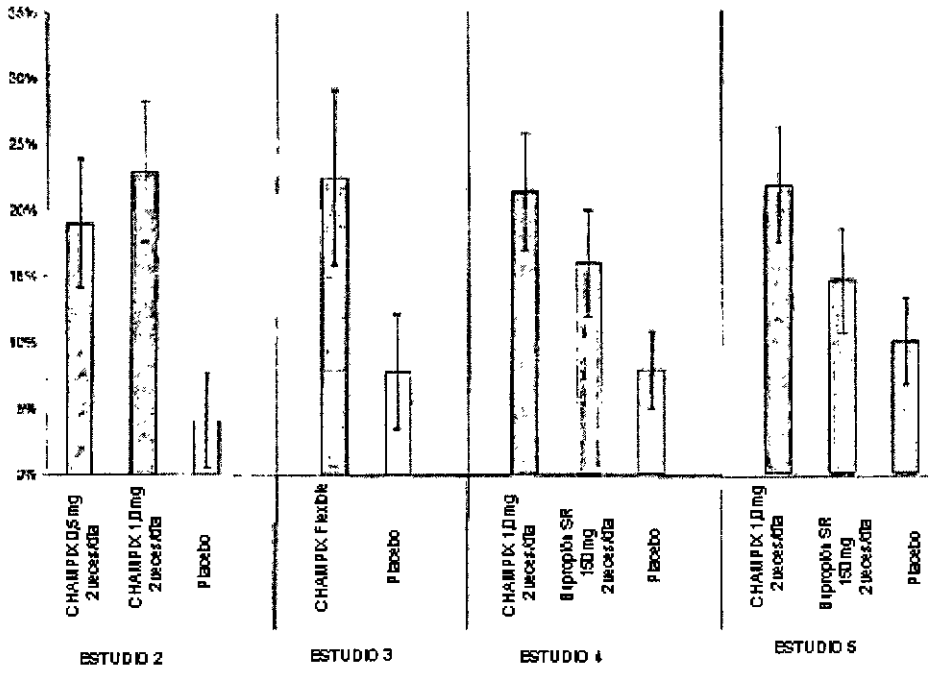


Tabla 2: Abstinencia continua, semanas 9 a 52 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios

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

Estudio 6: En este estudio se evaluó el efecto de 12 semanas adicionales de tratamiento con CHAMPIX sobre la probabilidad de abstinencia a largo plazo. Los pacientes de este estudio (n=1927) fueron tratados en forma abierta con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que habían dejado de fumar en la Semana 12 fueron randomizados a un tratamiento doble ciego con CHAMPIX (1 mg 2 veces al día) o placebo durante 12 semanas más y luego se les realizó un seguimiento durante 28 semanas posteriores al tratamiento.

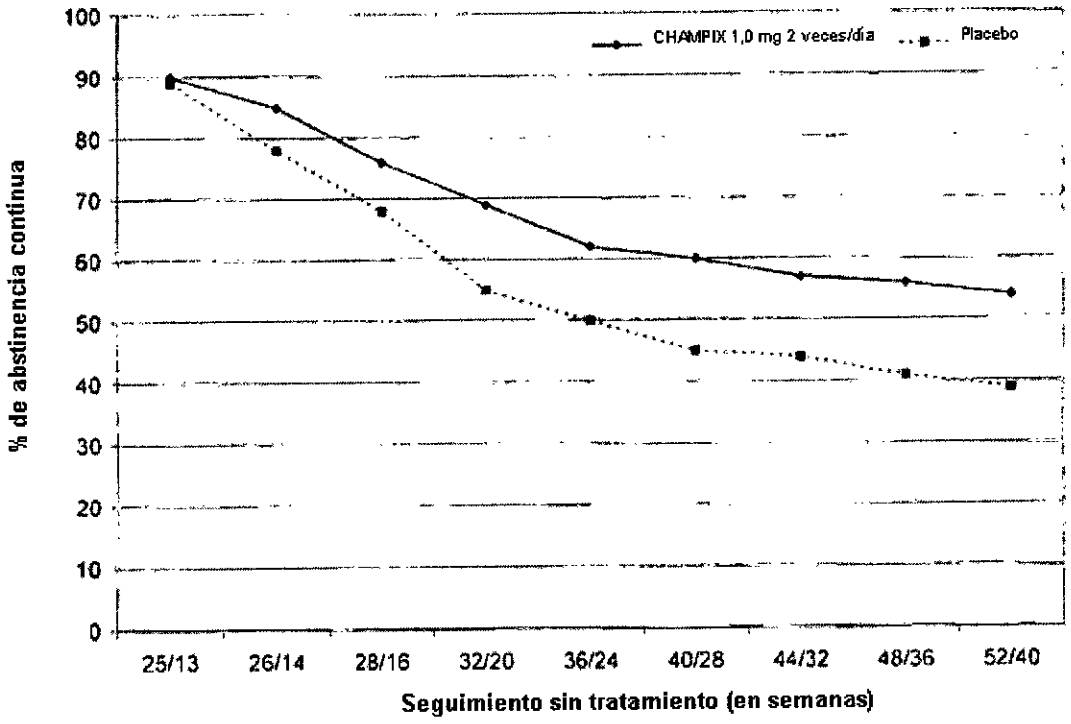
La tasa de abstinencia continua desde la Semana 13 hasta la Semana 24 fue mayor en los pacientes que continuaron el tratamiento con CHAMPIX (70%) que en los sujetos a los que se les comenzó a administrar el placebo (50%). La superioridad sobre el placebo también se mantuvo durante las 28 semanas de seguimiento después del tratamiento (CHAMPIX 54% y placebo 39%).

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

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 CHAMPIX. El seguimiento posterior al tratamiento con CHAMPIX comienza en la Semana 13 para el grupo de placebo y en la Semana 25 para el grupo de CHAMPIX. El eje y representa el porcentaje de participantes que mantuvieron la abstinencia durante la última semana de tratamiento con CHAMPIX y continuaron la abstinencia en el momento indicado.

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



Sujetos con enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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

CHAMPIX se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de sujetos de ≥35 años con EPOC leve o moderada con un volumen espiratorio forzado $(VEF)_1$/una capacidad vital forzada (CVF) posterior al uso del broncodilatador de <70% y un VEF_1 ≥50% del valor normal previsto. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=223) o placebo (n=237) durante un tratamiento

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 41%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 9%) y de la semana 9 a la 52 (el 19%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 6%).

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

	Semanas 9 a 12		Semanas 9 a 12	
	CHAMPIX 1 mg BID	Placebo	CHAMPIX 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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis habitual para adultos

Es más probable que los tratamientos de cesación tabáquica tengan éxito en los pacientes motivados para dejar de fumar y que también reciben asesoramiento y apoyo. Se le debe entregar al paciente material educativo y brindarle el asesoramiento necesario para apoyar su decisión de dejar de fumar.

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosis de CHAMPIX debe comenzar a administrarse una semana antes de esta fecha. De manera alternativa, el paciente que puede comenzar a recibir la dosis de CHAMPIX y, luego, establecer una fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento.

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

La dosis recomendada de CHAMPIX es 1 mg dos veces al día, después de 1 semana de titulación, según se indica a continuación:

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

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

El tratamiento con CHAMPIX dura 12 semanas. A los pacientes que hayan logrado dejar de fumar al término de las 12 semanas, se recomienda administrarles otro ciclo de 12 semanas de duración de tratamiento con CHAMPIX para aumentar aún más la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

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 contribuyeron 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 CHAMPIX es 0,5 mg una vez al día. Luego se puede titular la dosis hasta un máximo de 0,5 mg dos veces al día. En los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, se puede administrar una dosis máxima de 0,5 mg una vez al día si es bien tolerada (ver **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia renal**).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso pediátrico

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

CONTRAINDICACIONES

CHAMPIX está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad 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 CHAMPIX (ver **PRECAUCIONES, Información para el paciente** y **REACCIONES ADVERSAS**). Estos informes obtenidos durante la etapa de comercialización incluyeron cambios en el humor (entre ellos, depresión y manía), psicosis, alucinaciones, paranoia, delirio, ideación homicida, 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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

informó en los fumadores que intentaron dejar de fumar sin medicación. Sin embargo, algunos de estos síntomas se observaron en los pacientes que recibían CHAMPIX y que continuaron fumando. La mayoría de los síntomas informados fueron durante el tratamiento con CHAMPIX, pero algunos ocurrieron después de la discontinuación del tratamiento con CHAMPIX.

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 CHAMPIX 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 CHAMPIX, 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 CHAMPIX en estos pacientes.

Se debe advertir a los pacientes y a las personas a cargo de su cuidado que, ante la aparición de agitación, 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 CHAMPIX y contactar inmediatamente a su médico. En muchos casos ocurridos durante la etapa de comercialización, se informó la resolución de los síntomas tras la discontinuación de CHAMPIX. Sin embargo, en algunos casos los síntomas persistieron; por lo tanto, se debe realizar un monitoreo constante y se debe brindar tratamiento sintomático hasta que se resuelvan los síntomas.

Se deben evaluar los riesgos de CHAMPIX contra los beneficios de su uso. Se ha demostrado que CHAMPIX 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 sustanciales 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 CHAMPIX (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 compromiso respiratorio. Se debe explicar a los pacientes que discontinúen el uso de CHAMPIX y que procuren atención médica de inmediato en caso de sufrir estos síntomas.

Reacciones cutáneas serias

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

Eventos cardiovasculares

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

En un ensayo clínico controlado por placebo en el cual CHAMPIX se administró a pacientes con enfermedad cardiovascular estable, con aproximadamente 350 pacientes por grupo de tratamiento, la mortalidad general y cardiovascular fue inferior en los pacientes tratados con CHAMPIX, aunque ocurrieron determinados eventos cardiovasculares no mortales con mayor frecuencia en pacientes tratados con CHAMPIX que en pacientes tratados con placebo (ver **RECCIONES ADVERSAS**). En la tabla 4 más abajo puede verse la incidencia de defunciones y una selección de eventos cardiovasculares graves no mortales que ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con CHAMPIX, en comparación con el grupo del placebo. Estos eventos fueron adjudicados por un comité independiente que obró a ciegas. Los eventos cardiovasculares graves no mortales que no aparecen en la lista ocurrieron con la misma incidencia o con mayor frecuencia en el grupo del placebo. Los pacientes con más de un evento cardiovascular del mismo tipo han sido contabilizados solo una vez por hilera. Algunos de los pacientes que requerían revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del manejo de un infarto de miocardio no mortal y hospitalización por angina.

Tabla 4. Mortalidad y eventos cardiovasculares graves no mortales adjudicados en el ensayo de CHAMPIX controlado por placebo, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 97 MESA DE ENTRADAS

Se realizó un metaanálisis de 15 ensayos clínicos con tratamientos de ≥ 12 semanas de duración y participación de 7002 pacientes (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), para evaluar sistemáticamente la seguridad cardiovascular de CHAMPIX. 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 (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) y mortalidad cardiovascular (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) en los grupos bajo CHAMPIX, 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 diferencia de tasas en un metaanálisis de 15 ensayos clínicos que comparó el CHAMPIX con un placebo*

	CHAMPIX N=4190	**Placebo** N=2812
Casos de MACE, n (%)	13 (0,31%)	6 (0,21%)
Paciente-años de exposición	1316	839
Proporción de riesgos (95% IC)		
	1,95 (0,79, 4,82)	
Diferencia de tasas por 1000 paciente-años (95% IC)		
	6,30 (-2,40, 15,10)	

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

El metaanálisis demostró que la exposición a CHAMPIX 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 CHAMPIX 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.

CHAMPIX 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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 98 MESA DE ENTRADAS

cardiovascular. Los riesgos de CHAMPIX deben compararse con los beneficios de usarlo en fumadores con enfermedad cardiovascular. El tabaquismo es, en sí, un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que CHAMPIX 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 con el tratamiento con CHAMPIX. En general se las describió como leves o moderadas y habitualmente transitorias. No obstante, en algunos pacientes persistieron durante varios meses. La incidencia de las náuseas fue dependiente de la dosis. La titulación inicial de la dosis fue beneficiosa para reducir la aparición de las náuseas. Aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día refirieron náuseas después de una semana inicial de titulación de la dosis. En los pacientes tratados con CHAMPIX 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 CHAMPIX 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 se informaron accidentes de tránsito, incidentes en el tránsito que lograron evitarse y otras lesiones accidentales en los pacientes tratados con CHAMPIX. En algunos casos, los pacientes informaron somnolencia, mareos, pérdida del conocimiento o dificultad para concentrarse que causaron incapacidad, o preocupación por una posible incapacidad, para conducir 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 CHAMPIX puede afectarlos.

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de tratamiento

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa entre vareniclina y digoxina, warfarina, nicotina transdérmica, bupropión, cimetidina y metformina. No se identificaron interacciones de significación clínica en la farmacocinética de estos medicamentos.

Los estudios realizados *in vitro* demostraron que la vareniclina no inhibe las siguientes enzimas del citocromo P450 (IC50 >6400 ng/ml): 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. Del mismo modo, en estudios *in vitro* realizados con hepatocitos humanos, la vareniclina no indujo las enzimas 1A2 y 3A4 del citocromo P450.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

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 (p. ej., 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 CHAMPIX ya que es de esperar que el aumento de la exposición sistémica a CHAMPIX 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 CHAMPIX (ver **Propiedades Farmacocinéticas**) y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis de CHAMPIX.

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

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

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

Warfarina: La vareniclina (1 mg 2 veces al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de (R, S)-warfarina administrada a 24 fumadores. La vareniclina no afectó el tiempo de protrombina (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 de 17 sujetos (6%).

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de CHAMPIX en combinación con otros tratamientos de cesación tabáquica.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Carcinogénesis: Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones CD-1 y en ratas Sprague-Dawley. No hubo evidencias de efectos carcinogénicos en los ratones a los que se les

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

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 evidencias de alteraciones de la fertilidad en las ratas Sprague-Dawley macho y hembra tratadas con succinato de vareniclina en dosis de hasta 15 mg/kg/día (67 y 36 veces, respectivamente, superiores a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al AUC 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, CHAMPIX provocó disminución en el peso fetal, aumento del reflejo de sobresalto acústico, y disminución de la fertilidad en las crías.CHAMPIX 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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUN
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

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 CHAMPIX, 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 CHAMPIX sobre el trabajo de parto y el parto.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Un estudio farmacocinético en el cual se combinaron dosis únicas y múltiples demostró que la farmacocinética de 1 mg de vareniclina administrada una vez o dos veces al día a 16 voluntarios sanos, fumadores, de edad avanzada (65 a 75 años), de ambos sexos, durante 7 días consecutivos fue similar a la que se observó en voluntarios más jóvenes. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los voluntarios más jóvenes y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en términos de la respuesta de los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Se sabe que la vareniclina se excreta sustancialmente por vía renal; el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas a este fármaco es mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener precaución al escoger la dosis y puede ser útil monitorear la función renal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Poblaciones especiales, Pacientes con insuficiencia renal**).

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Poblaciones especiales**).

Información para el paciente

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

M.S.A.N. FOLIO 602 MESA DE ENTRADAS

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

respiratorio potencialmente fatal. Se debe explicar a los pacientes que discontinúen el uso de CHAMPIX y que procuren atención médica de inmediato en caso de sufrir estos síntomas.

- Se le debe informar que algunos pacientes tratados con CHAMPIX reportaron reacciones cutáneas serias, tales como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Se les debe aconsejar que suspendan el uso de CHAMPIX ante el primer signo de una erupción cutánea con lesiones en la mucosa o alguna reacción cutánea y que se comuniquen de inmediato con su médico.
- Se debe indicar a los pacientes que informen a sus médicos acerca de los síntomas de la aparición o el empeoramiento de un evento cardiovascular y que busquen atención médica de inmediato si experimentan signos y síntomas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

En la Tabla 6 se observan los eventos adversos observados con CHAMPIX 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 un frecuencia ≥≥ 5% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg dos veces por día, y

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

M.S.A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

presente más comúnmente que en el grupo placebo, junto con los "términos preferidos" (TP) informados en ≥ al 1 % de los pacientes tratados con CHAMPIX (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 ≥ 5% de los pacientes tratados con CHAMPIX 1 mg dos veces por día, y más comúnmente que en el grupo placebo, junto con los "términos preferidos" (TP) informados en ≥1% en el grupo tratado con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día y CHAMPIX 1 mg dos veces al día al menos un 0,5% más que con el placebo)

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

Pérdida del apetito/anorexia	1	2	1

[1] NEC = del inglés "Not elsewhere classified" (no clasificados en otra categoría)
* Incluye el Término preferido "Abdominal" (dolor, dolor superior, dolor inferior, malestar, hiperestesia, distensión) y malestar estomacal
** 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 CHAMPIX 1 mg 2 veces al día en un estudio de un año informó náuseas, en comparación con el 8% de los pacientes tratados con placebo.

A continuación se observa una lista de los eventos adversos emergentes del tratamiento informados por los pacientes tratados con CHAMPIX durante todos los estudios clínicos. La lista no incluye aquellos eventos ya enumerados en las tablas anteriores o en el presente rótulo, los eventos cuya relación causal con el fármaco fue remota, aquellos eventos que por ser demasiado generales no fueron informativos y los eventos informados sólo una vez y que no tuvieron una probabilidad sustancial de poner en riesgo agudo la vida del paciente.

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

TRASTORNOS CARDÍACOS: ***Poco frecuentes***: angina de pecho, arritmia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia. ***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 Meniere.

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. ***Raros:*** 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.

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

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, TORÁCICOS 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 periférica, trombosis.

CHAMPIX 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 ≥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 ≥1% en cada uno de los grupos 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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

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 para la PVD (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 CHAMPIX. Dado que estos eventos son reportados voluntariamente por una población cuyo tamaño es incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia, ni establecer su relación causal con la exposición a la droga.

Se han informado casos de depresión, manía, psicosis, alucinaciones, paranoia, delirio, ideación homicida, agresión, hostilidad, ansiedad y pánico, así como ideación suicida, intento de suicidio y suicidio en pacientes que intentaron dejar de fumar mientras tomaban CHAMPIX (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). 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 CHAMPIX 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 CHAMPIX (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se informaron casos de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV), que incluyeron eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes bajo tratamiento con CHAMPIX. En la mayoría de los casos informados, los pacientes tenían enfermedad cardiovascular preexistente y/u otro factor de riesgo. A pesar de que el hecho de fumar es un factor de riesgo para sufrir IM y ACV, no es posible descartar el rol contributivo de la vareniclina, 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 CHAMPIX. Con las dosis más altas (superiores a 2 mg), CHAMPIX dio origen a reportes gastrointestinales más

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

frecuentes, tales como náuseas y vómitos. No existen evidencias de aumento de la dosis para mantener los efectos terapéuticos en los estudios clínicos, lo cual sugiere que no se desarrolla tolerancia. La suspensión abrupta del tratamiento con CHAMPIX estuvo asociada con un aumento de la irritabilidad y de los trastornos del sueño en el 3% de los pacientes como máximo. Esto sugiere que, en algunos pacientes, la vareniclina puede producir una leve dependencia física que no está asociada a la adicción.

En un estudio de labilidad del abuso en seres humanos realizado en un laboratorio, una única dosis oral de 1 mg de vareniclina no produjo ninguna respuesta subjetiva positiva ni negativa en los fumadores. En los no fumadores, 1 mg de vareniclina produjo un aumento de algunos efectos subjetivos positivos, pero estuvieron acompañados de un aumento de los efectos adversos negativos, particularmente de náuseas. Una única dosis oral de 3 mg de vareniclina produjo uniformemente respuestas subjetivas desagradables tanto en fumadores como en no fumadores.

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 **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Farmacocinética en poblaciones especiales**). Sin embargo, no hay experiencia con la hemodiálisis en los casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

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

CHAMPIX se presenta en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos de 1 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, dentro de un intervalo de 15° C a 30° C.

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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

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

Elaborado por Pfizer Manufacturing Deutschland
Importado por Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

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

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 11/Diciembre/2012

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL