

Nº Ref.:MT865968/17

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 12186/17

GZR/KTV/shl

Santiago, 21 de junio de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Ana María Karachon Carrillo, Responsable Técnico y D. Carlos Eduardo Murillo Medina, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT865968, de fecha de 10 de marzo de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg (VARENICLINA), Registro Sanitario Nº F-15947/17;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 10 de marzo de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-15947/17 del producto farmacéutico CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg (VARENICLINA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1539380, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 10 de marzo de 2017.

TERCERO: que, se incorpora información de acuerdo a la resolución exenta Nº 2667 de fecha 5 de junio de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg (VARENICLINA)**, registro sanitario Nº F-15947/17, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNIQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Q.F. PATRICIA CÁRMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD

Av. Marathon 1.000, Nunoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX Comprimidos Recubiertos 0.5 y 1 mg
CHAMPIX Comprimidos Recubiertos 1 mg
(Tartrato de Vareniclina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Vareniclina (como tartrato) 0,5 mg
Cada comprimido recubierto contiene: Vareniclina (como tartrato) 1 mg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

CHAMPIX está indicado como apoyo al tratamiento para dejar de fumar

4.2 Posología y método de administración

Dosis Habitual para Adultos

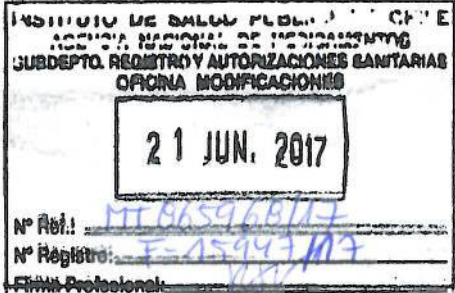
Es más probable que los tratamientos de cesación tabáquica tengan éxito en los pacientes motivados para dejar de fumar y que adicionalmente reciben asesoramiento y apoyo. Se le debe entregar al paciente material educativo apropiado y brindarle el asesoramiento necesario para apoyar su decisión de dejar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

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

Los pacientes deben ser tratados con CHAMPIX[®] durante 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 el mantenimiento



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT865968/17

REG. ISP Nº F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

de abstinencia (Ver **5.1 Propiedades farmacodinámicas** - *Estudio del mantenimiento de abstinencia*).

Un enfoque gradual para dejar de fumar con vareniclina se debe considerar para los pacientes que no pueden o no quieren dejar de fumar abruptamente. Los pacientes deben reducir el tabaquismo durante las primeras 12 semanas de tratamiento y dejar para el final de ese período de tratamiento. Los pacientes deben entonces seguir tomando vareniclina durante 12 semanas para un total de 24 semanas de tratamiento ⁸⁰ (Ver **5.1 Propiedades farmacodinámicas** - *Enfoque gradual para dejar de fumar*).

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, se les debe alentar a hacer otro intento una vez que se haya identificado y abordado los factores que contribuyeron al fracaso del intento.

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

Las tabletas de CHAMPIX[®] deben tomarse con un vaso lleno de agua. Champix[®] puede tomarse con o sin comida ².

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve ($CL_{cr} > 50 \text{ mL/min}$ y $\leq 80 \text{ mL/min}$) a moderado ($CL_{cr} \geq 30 \text{ mL/min}$ y $\leq 50 \text{ mL/min}$) de la función renal.⁴ En los pacientes con deterioro grave de la función renal ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$), la dosis inicial recomendada de CHAMPIX[®] es 0,5 mg una vez al día. Los pacientes entonces pueden titular la dosis hasta un máximo de 0,5 mg dos veces al día. En los pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, se puede administrar una dosis máxima de 0,5 mg una vez al día si es bien tolerada ^{1,5} (Ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas-Pacientes con insuficiencia renal**)

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro de la función hepática.⁵ (Ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con deterioro hepático**)

Uso en pacientes mayores

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.⁵ (Ver más arriba *Pacientes con insuficiencia renal* y la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal y uso en pacientes de edad avanzada)**

Uso en 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.⁶ (Ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas - Uso en pacientes pediátricos**)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

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 (los ejemplos incluyen teofilina, warfarina e insulina).⁷ (Ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción - Warfarina**)

Al final del tratamiento, la interrupción de vareniclina se asoció con un aumento de irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes.⁸

Han sido reportados síntomas neuro-psiquiátricos algunos graves en pacientes en tratamiento con CHAMPIX®. Estos reportes post-comercialización han incluido cambios en el comportamiento o el pensamiento, ansiedad, psicosis, cambios de humor, comportamiento agresivo, agitación, depresión, ideación suicida y comportamiento suicida en pacientes que intentan dejar de fumar con vareniclina (Ver sección **4.8 Reacciones adversas**).

Se realizó un estudio grande aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y placebo para comparar el riesgo de eventos neuropsiquiátricos serios en pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos tratados con vareniclina, bupropión, parche para terapia de reemplazo de nicotina (TRN) o placebo para dejar de fumar. El criterio de valoración de seguridad primario fue un compuesto de eventos adversos neuropsiquiátricos informados en la experiencia post-comercialización. La administración de vareniclina a pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de padecer eventos adversos neuropsiquiátricos serios en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con placebo⁸⁴ (Ver sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas – Estudio en Sujetos con o sin Antecedentes de Trastorno Psiquiátrico**).⁸⁴

No se ha establecido una relación causal entre eventos neuropsiquiátricos serios y vareniclina. Los médicos deben observar a los pacientes que intentan dejar de fumar con o sin vareniclina para detectar síntomas neuropsiquiátricos serios, y deben indicar a los pacientes que contacten a un profesional de la salud si presentan tales síntomas.

En los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, han habido reportes de convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones, tratados con CHAMPIX®. La vareniclina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. **Se debe advertir a los pacientes que deben suspender la vareniclina y contactar a un profesional de la salud inmediatamente si experimentan una convulsión durante el tratamiento.** No se ha establecido la relación causal entre estos informes y el uso de vareniclina.⁸²

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg**

Han habido reportes post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema en pacientes tratados con CHAMPIX[®]. Los signos clínicos incluyen hinchazón de cara, boca (lengua, labios, y encías), extremidades y cuello (garganta y laringe). Hubo reportes infrecuentes de angioedema con riesgo vital que requieren atención médica emergente debido al compromiso respiratorio. Los pacientes deben ser instruidos para interrumpir CHAMPIX[®] y buscar atención médica inmediatamente si experimentan estos síntomas.⁶⁸

Han habido reportes post-comercialización de las poco frecuentes, pero graves reacciones en la piel, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes que utilizan CHAMPIX[®]. Como estas reacciones cutáneas pueden ser un riesgo para la vida, los pacientes deben ser instruidos para que dejen de tomar CHAMPIX[®] y entren en contacto con su profesional de la salud o centro médico de inmediato a la primera aparición de una erupción cutánea con lesiones en la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.⁶⁸

En un estudio para dejar de fumar en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) estable, y en un metanálisis de 15 ensayos clínicos, algunos eventos de CV se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con los pacientes con placebo. Estos eventos se presentaron principalmente en pacientes con alguna enfermedad CV conocida. ~~Los eventos cardiovasculares fueron poco frecuentes en general, mientras que en algunos se informaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con vareniclina. (Ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas – Estudio en sujetos con enfermedad cardiovascular).~~⁷³ Un meta-análisis de 15 ensayos clínicos, que incluyeron el ensayo para dejar de fumar de los pacientes con enfermedad cardiovascular estable, tuvieron resultados similares.⁷⁴ ~~Principalmente ocurrieron eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Tanto en ensayos clínicos y meta-análisis, todas las causas y la mortalidad cardiovascular fue menor en los pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido relación causal entre estos eventos y vareniclina. En un ensayo de gran tamaño de cesación del tabaquismo en el que se evaluó la seguridad CV en pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos CV importantes (muerte CV, IM no mortal, apoplejía no mortal) con menor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, los eventos CV importantes fueron en general infrecuente, y la mortalidad de toda causa y CV fue más baja en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El tabaquismo es un factor de riesgo importante e independiente para las enfermedades CV. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a un profesional de la salud de nuevos síntomas cardiovasculares o empeoramiento de estos y solicitar atención médica inmediata si presentan signos y/o síntomas de un infarto al miocardio o accidente cerebrovascular.~~^{73, 74, 85} **(Ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas)** ~~El hábito de fumar es un factor de riesgo independiente e importante para la enfermedad cardiovascular.~~

Ha habido informes post-comercialización relacionados con el aumento de los efectos de intoxicación por el alcohol en pacientes tratados con vareniclina. Algunos casos describen conducta inusual y a veces agresiva, que fueron a menudo acompañadas de amnesia. Se debe advertir a los pacientes que reduzcan la cantidad de alcohol que consumen mientras estén en tratamiento con este fármaco, hasta que sepan si el medicamento afecta su tolerancia al alcohol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En base a las características de vareniclina y en la experiencia clínica hasta la fecha, no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas. No se recomiendan ajustes de dosis de vareniclina o fármacos administrados conjuntamente enumerados a continuación.⁹

Los estudios *in vitro* indican que vareniclina es improbable que afecte la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas P450 del citocromo.¹⁰

Los estudios realizados *in vitro* demostraron que 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* con hepatocitos humanos, vareniclina no induce las enzimas 1A2 y 3A4. Por lo tanto, es poco probable que vareniclina modifique la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.^{10,11}

Los estudios *in vitro* demostraron que la secreción renal activa de 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 no se espera un aumento de la exposición sistémica a CHAMPIX* clínicamente significativo (véase a continuación la interacción con cimetidina). Además, dado que el metabolismo de vareniclina representa menos del 10% de su clearance, es improbable que los fármacos conocidos por afectar al sistema del citocromo P450 alteren la farmacocinética de CHAMPIX*.^{11,12,13,14} (Ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas) y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis de CHAMPIX*.^{11,12,13,14}

Estudios *in vitro* demostraron que vareniclina no inhibe las proteínas renales humanas transportadoras a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, los fármacos que se eliminan por secreción renal (véase a continuación *metformina*) son susceptibles de verse afectados por vareniclina.¹²

Metformina: Vareniclina (1 mg dos veces al día) no afectó la farmacocinética de la metformina (500 mg dos veces al día), que es un sustrato de OCT2. La metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de vareniclina.^{9,15,16}

Cimetidina: La administración conjunta de un inhibidor de OCT2, cimetidina (300 mg cuatro veces al día), con vareniclina (2 mg de dosis única) aumentó la exposición sistémica de vareniclina en un 29% debido a una reducción en la eliminación renal de vareniclina.^{9,16,17}

Digoxina: Vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina administrada en una dosis de 0.25 mg al día.^{9,18,19}

Warfarina: Vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de (R, S) warfarina. El tiempo de la protrombina (INR) no fue afectado por vareniclina. La propia deshabituación tabáquica puede producir cambios en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

farmacocinética de la warfarina.^{9, 19, 20} (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso - Efecto de la deshabituación tabáquica)

Alcohol: Se cuenta con información clínica limitada sobre cualquier posible interacción entre el alcohol y la vareniclina.⁷⁷ Han habido informes post-comercialización relacionados con el aumento de los efectos intoxicantes del alcohol en pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.⁸³

Uso con otras terapias para la cesación tabáquica:

Bupropión: Vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio del bupropión (150 mg dos veces al día).^{9, 21, 22}

Terapia de reemplazo nicotínico (TRN): Si bien la coadministración de vareniclina (1 mg dos veces al día) y nicotina transdérmica (21 mg/día) a fumadores (N=24) durante 12 días, se observó una disminución estadísticamente significativa en la presión arterial sistólica media (media 2,6 mmHg) medida en el día final del estudio. En este estudio, la incidencia de náuseas, dolor de cabeza, vómitos, mareos, dispepsia y fatiga fue mayor para la combinación que para la TRN sola.^{9, 22, 23}

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de vareniclina en combinación con otras terapias para dejar de fumar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Una cantidad moderada de datos de mujeres embarazadas (entre 300 a 1000 desenlaces de embarazos) no indicaron malformaciones o toxicidad fetal/neonatal provocadas por vareniclina.⁸⁵ (Ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas)

~~No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Vareniclina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto~~

Estudios en animales han demostrado que existe toxicidad reproductiva. (Ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar la administración de vareniclina durante el embarazo.⁸⁵ (Ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas)

Lactancia:

Se desconoce si vareniclina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche materna. La decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con vareniclina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con vareniclina para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg**

Los pacientes deben tener cuidado al conducir o utilizar maquinaria hasta que se sepa cómo puede afectarlos dejar de fumar y/o vareniclina.²⁴

4.8. Reacciones Adversas

Dejar de fumar con o sin tratamiento se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, estado de ánimo disfórico o depresivo, insomnio, irritabilidad, frustración o ira, ansiedad, dificultad para concentrarse, inquietud, disminución de la frecuencia cardíaca, aumento de apetito o aumento de peso han sido reportados en pacientes que intentan dejar de fumar.²⁵ Dejar de fumar, con o sin tratamiento farmacológico, también se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes.^{26, 27, 28, 29} No se ha intentado, en el diseño ni en el análisis de los estudios de vareniclina, distinguir entre eventos adversos asociados con el tratamiento con el fármaco en estudio o los que están asociados con la abstinencia de nicotina.²⁵

Los ensayos clínicos de desarrollo previo a la comercialización incluyeron aproximadamente 4.000 pacientes tratados con vareniclina durante 1 año (exposición promedio de 84 días). En general, cuando ocurrieron reacciones adversas, estas se iniciaron durante la primera semana de tratamiento, la severidad fue generalmente de leve a moderada y no hubo diferencias por edad, raza o sexo con respecto a la incidencia de reacciones adversas.²⁵

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces después de un periodo de titulación inicial, las reacciones adversas más frecuente fueron las náuseas (28,6%). En la mayoría de los casos en los que las náuseas se produjeron temprano en el periodo de tratamiento, fue de leve a moderada y raramente terminaron en discontinuación del tratamiento.^{30, 31}

El índice de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 11,4% para vareniclina comparada con el 9,7% del placebo.^{31, 32} En este grupo, los índices de abandono debido a los eventos adversos más comunes en pacientes tratados con vareniclina fueron los siguientes: náuseas (2,7% vs. 0,6% para placebo), dolor de cabeza (0,6% vs. 1% para placebo), insomnio (1,3% vs. 1,2% para placebo) y sueños anormales (0,2% vs. 0,2% para placebo).³³

Cualesquiera reacciones adversas al medicamento (RAM) que se listan en la tabla a continuación las presenta el Grupo de órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedRA, version 16), según la evaluación de los datos a partir de los estudios de fase 2 a 3 previos a la comercialización, y actualizados según los datos reunidos a partir de estudios controlados por placebo previos y posteriores a la comercialización, incluidos aproximadamente 5000 pacientes bajo vareniclina. Dentro de esta categoría, las RAM se presentan en orden de frecuencia⁷⁸, y luego por orden descendente en importancia clínica.⁷⁹

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Bronquitis; sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Disminución en el recuento de plaquetas
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Aumento de peso; disminución del apetito; aumento del apetito		Polidipsia
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales ^a ; insomnio ^b		Pensamiento anormal; agitación; cambios de humor; disminución de la libido	Disforia; bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Somnolencia; mareos; disgeusia	Temblor; letargo; hipoestesia	Disartria; coordinación anormal; hipogeusia; trastorno del ritmo circadiano del sueño
Trastornos oculares			Conjuntivitis; dolor ocular	Escotoma; fotofobia
Trastornos del oído y laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardíacos			Angina de pecho; taquicardia; palpitaciones; aumento del ritmo cardíaco	Fibrilación auricular; depresión en el segmento ST del electrocardiograma; disminución en la amplitud de la onda T en el electrocardiograma
Trastornos vasculares			Aumento de la presión sanguínea; sofocones	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Disnea; tos	Inflamación de la vía respiratoria superior; congestión del tracto respiratorio; disfonía; Rinitis alérgica; irritación de la garganta; congestión en los senos; síndrome de tos de la vía aérea superior; rinorrea	Ronquidos
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Enfermedad del reflujo gastroesofágico; vómitos; constipación; diarrea, distensión abdominal; dolor abdominal ^c ; dolor de muela; dispepsia; flatulencias; sequedad de boca	Hematoquecia; gastritis; eructos; estomatitis aftosa; dolor gingival	Hematemesis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción; prurito ^d	Eritema; acné; hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia; mialgia; dolor de espalda	Espasmos musculares	Rigidez en las articulaciones
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria; nocturia	Glucosuria; poliuria
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas			Menorragia	Disfunción sexual

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Dolor en el pecho; fatiga	Molestia en el pecho; enfermedad pseudogripal; pirexia; astenia; malestar	
Pruebas complementarias		Prueba anormal de la función hepática		

- a. Incluye los términos preferidos sueños anormales y pesadillas
- b. Incluye los términos preferidos insomnio, insomnio inicial, insomnio medio e insomnio terminal
- c. Incluye los términos preferidos dolor abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar abdominal
- d. Incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado

Las frecuencias de las RAM se basan las reacciones adversas de toda causalidad provocadas por el tratamiento en 18 estudios, sobre el cese de tabaquismo, controlados por placebo (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046, 48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 y A3051139)

* Categorías CIOMS III:⁷⁸ Muy frecuente ≥ 1/10 (≥ 10%); frecuente ≥ 1/100 a < 1/10 (≥ 1% y < 10%); poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100 (≥ 0,1% y < 1%); raro ≥ 1/10.000 a < 1/1000 (≥ 0,01% y < 0,1%); muy raro < 1/10.000 (< 0,01%)

4.8.1 Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido informados durante el uso posterior a la aprobación de vareniclina. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han notificado casos de depresión, agitación, cambios en el comportamiento o el pensamiento, ansiedad, psicosis, cambios de humor, comportamiento agresivo⁶⁸, ideación suicida y suicidio en pacientes que intentan dejar de fumar mientras estén tomando vareniclina.^{65,66} (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).^{65,66}

También ha habido informes de reacciones de hipersensibilidad como angioedema,⁶⁷ y de reacciones cutáneas poco frecuentes, pero graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes tratados con CHAMPIX[®].⁶⁸ (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).⁶⁸

Se han notificado casos de convulsiones e interacción con alcohol.

4.9. Sobredosis

No se informaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg**

En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas complementarias estándar según sea necesario.

Se ha demostrado que vareniclina se dializa en pacientes con enfermedad renal en fase final, sin embargo, no hay experiencia en diálisis después de una sobredosis.³⁴ (Ver sección 5.2

Propiedades farmacocinéticas - Pacientes con insuficiencia renal)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Vareniclina se une con gran afinidad y selectividad a los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ en los que actúa como agonista parcial. Es un compuesto que tiene tanto actividad agonista, con menor eficacia intrínseca que la nicotina y actividad antagonista en presencia de nicotina.³⁵

Los estudios electrofisiológicos realizados *in vitro* y los estudios neuroquímicos realizados *in vivo* demostraron que vareniclina se une a los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ y estimula la actividad mediada por el receptor, pero en un grado significativamente inferior que la nicotina. La nicotina compite por el mismo sitio de unión $\alpha_4\beta_2$ nAChR humano con el cual vareniclina tiene mayor afinidad. Por lo tanto vareniclina bloquea la capacidad de la nicotina de activar los receptores $\alpha_4\beta_2$ y, de este modo, la capacidad de la nicotina de estimular el sistema dopamínico mesolímbico a nivel nervioso central, que se cree es el mecanismo neuronal que origina el refuerzo de la adicción y la gratificación que se experimenta al fumar. Vareniclina es altamente selectiva y se une más potently al subtipo del receptor $\alpha_4\beta_2$ ($K_i=0,15$ nM) que a otros receptores nicotínicos comunes ($\alpha_3\beta_4$ $K_i=84$ nM, α_7 $K_i=620$ nM, $\alpha_1\beta\gamma\delta$ $K_i=3.400$ nM) o a los receptores y transportadores no nicotínicos ($K_i > 1\mu\text{M}$, excepto a los receptores 5-HT₃: $K_i=350$ nM).³⁵

La eficacia de la vareniclina para dejar de fumar es un resultado de la actividad agonista parcial de vareniclina sobre el receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$ donde su unión produce un efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansias y abandono (actividad agonista), a la vez que resulta en una reducción de los efectos de recompensa y refuerzo de fumar al prevenir la unión de nicotina a los receptores $\alpha_4\beta_2$ (actividad antagonista).³⁵

Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia de vareniclina para dejar de fumar se demostró en 3 ensayos clínicos previos a la comercialización con fumadores crónicos de cigarrillos (≥ 10 cigarrillos por día). 2619 pacientes recibieron 1 mg BID de vareniclina (titulada durante la primera semana), 669 pacientes recibieron 150 mg BID de bupropión (también titulado) y 684 pacientes recibieron placebo.^{3,36, 37, 38}

Estudios clínicos comparativos:

Dos ensayos clínicos idénticamente diseñados, doble ciego compararon prospectivamente la eficacia de vareniclina (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación sostenida (150 mg dos veces al día) y placebo en el abandono del tabaco. En estos estudios de duración de 52

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido por una fase sin tratamiento de 40 semanas.^{37, 38}

En todos los estudios, se les proporcionó a los pacientes un folleto educativo sobre el abandono del hábito de fumar y recibieron un máximo de 10 minutos de terapia para dejar de fumar en cada tratamiento de visita semanal según la Agencia para la investigación del cuidado de la salud y orientaciones de calidad. Los pacientes fijaron una fecha para dejar de fumar (fecha meta de abstinencia, o TQD, por sus siglas en inglés) iniciando la dosis 1 semana antes de esta fecha.

El objetivo primario de los dos estudios fue el monóxido de carbono (CO) confirmado, tasa de abandono continuo de 4 semanas (4W-CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12. El objetivo primario de vareniclina demostró superioridad estadística en comparación con el bupropión y el placebo.^{37, 38, 39}

Después de la fase sin tratamiento de 40 semanas, una variable secundaria clave para ambos estudios fue el índice de abstinencia continua (CA) en la semana 52. El CA se definió como la proporción de todos los sujetos tratados que no fumaron (ni siquiera una aspirada de un cigarrillo) desde la semana 9 hasta la semana 52 y no tenían una medición de CO exhalado de > 10 ppm. El 4W-CQR (semana 9 a la 12) y el índice de CA (semana 9 a 52) a partir de los estudios 1 y 2 se incluyen en la siguiente tabla:^{37,38, 39, 40}

	Estudio 1 (n=1022)		Estudio 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA sem 9-52	4W CQR	CA sem 9-52
Vareniclina	44,4%	22,1%	44%	23%
Bupropión	29,5%	16,4%	30%	15%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Cociente de probabilidades	3,91	3,13	3,85	2,66
Vareniclina vs placebo	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cociente de probabilidades	1,96	1,45	1,89	1,72
Vareniclina vs bupropión	p<0,0001	P=0,0640	p<0,0001	P=0,0062

Los pacientes informaron ansias, abandono y efectos de refuerzo de tabaquismo:

En los dos estudios 1 y 2 durante el tratamiento activo, las medidas de los resultados informados de los pacientes demostraron que el deseo y el abandono se redujeron significativamente en los pacientes asignados al azar con vareniclina en comparación con placebo. Vareniclina también redujo significativamente los efectos de refuerzo del hábito de fumar que pueden perpetuar la conducta de fumar en los pacientes que fuman durante el tratamiento en comparación con el placebo. El efecto de vareniclina sobre el deseo, el abandono y los efectos de refuerzo de tabaquismo no se midieron durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento.^{39, 41}

Estudio del mantenimiento de abstinencia:

El tercer estudio evaluó el beneficio de un adicional de 12 semanas de tratamiento con vareniclina sobre el mantenimiento de la abstinencia. Los pacientes de este estudio (n = 1.927) recibieron vareniclina de etiqueta abierta de 1 mg dos veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que dejaron de fumar en la semana 12 fueron asignados al azar para

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

recibir ya sea vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas para una duración total del estudio de 52 semanas.^{3,42}

El criterio de valoración principal del estudio fue el índice de abstinencia continua de CO- confirmado desde la semana 13 hasta la semana 24 en la fase de tratamiento doble ciego. Una variable secundaria clave fue la tasa de abstinencia continua (AC) de la semana 13 hasta la semana 52.^{3,42}

Este estudio demostró el beneficio de un adicional de 12 semanas de tratamiento con vareniclina de 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la cesación de fumar en comparación con el placebo. Las probabilidades de mantener la abstinencia en la semana 24, después de un período adicional de 12 semanas de tratamiento con vareniclina, fueron 2.47 veces para los de placebo ($p < 0.0001$). La superioridad para el placebo en AC se mantuvo hasta la semana 52 (cociente de probabilidades=1.35, $p=0.0126$).^{3,42}

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:^{3,42}

	Vareniclina n 602	Placebo n 604	Diferencia (CI de 95%)	Cociente de probabilidades (IC de 95%)
ACCA sem 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
ACCA sem 13-52	44%	37,1%	6,9% (1,4%;12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

Flexibilidad para establecer una fecha para dejar de fumar:⁷⁰

El efecto de vareniclina de 1 mg BID en una configuración de fecha flexible para dejar de fumar seleccionada por el paciente, se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 651 individuos. Los sujetos fueron asignados al azar a 3:1 a vareniclina o placebo durante un tratamiento de 12 semanas y un seguimiento post-tratamiento durante otras 12 semanas. En este estudio, 486 sujetos recibieron vareniclina y 165 recibieron placebo. Los pacientes fueron instruidos para seleccionar una fecha para dejar de fumar después de la semana inicial de titulación de dosis y antes de la visita clínica al final de la semana 5 de tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada de CO durante las semanas 9 a 12 (53,94%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (19,4%) (Cociente de probabilidades 6,03; 95% CI 3,80, 9,56; $p<0.0001$) y desde la semana 9 al 24 (35,2%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (12,73%) (Cociente de probabilidades 4,45; 95% CI 2,62, 7,55; $p<0.0001$). Los eventos adversos en este estudio fueron cuantitativamente y cualitativamente similares a los observados en estudios previos a la comercialización.

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

	Vareniclina n=486	Placebo n=165	Cociente de probabilidades (IC de 95%), valor p
ACCA sem 9-12	53,9%	19,4%	6,03 (3,80; 9,56) p<0.0001
ACCA sem 9-24	35,2%	12,7%	4,45 (2,62; 7,55) p<0.0001

Estudio en sujetos tratados nuevamente con Vareniclina:⁷⁶

La Vareniclina se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 494 pacientes que habían hecho un intento previo para dejar de fumar con vareniclina, y que no habían tenido éxito en dejar de fumar, o que habían recaído después del tratamiento. Los sujetos se asignaron de manera aleatoria 1:1 a vareniclina 1 mg 2 veces al día (N=249) o placebo (N=245) por 12 semanas de tratamiento y se les hizo seguimiento hasta por 40 semanas post-tratamiento. Los pacientes incluidos en este estudio habían tomado vareniclina para dejar de fumar en el pasado (para una duración total del tratamiento de un mínimo de dos semanas), al menos tres meses antes del ingreso al estudio, y habían estado fumando por al menos cuatro semanas.

Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada de CO durante las semanas 9 a 12 (45,0%) en comparación con pacientes tratados con placebo (11,8%) (Índice de probabilidad 7,08; 95% IC 4,34, 11,55; p<0,0001) y desde las semanas 9 a 52 (20,1%) en comparación con sujetos tratados con placebo (3,3%) (Índice de probabilidad 9,00; 95% IC 3,97, 20,41; p<0,0001).

Los eventos adversos en este estudio fueron cuantitativa y cualitativamente similares a aquellos observados en los estudios previos a la comercialización.

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=249	Placebo n=245	Índice de probabilidad (95% IC), Valor p
ACCA sem. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55) p<0,0001
ACCA sem. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41) p<0,0001

Enfoque gradual para dejar de fumar:⁸⁰

La vareniclina fue evaluada en un estudio controlado con placebo doble ciego de 52 semanas de 1510 sujetos que no fueron capaces o dispuestos a dejar de fumar dentro de las cuatro semanas, pero estaban dispuestos a reducir gradualmente su consumo de tabaco durante un período de 12 semanas antes de dejar de fumar. Los sujetos fueron asignados al azar a vareniclina 1 mg dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas y un seguimiento post-tratamiento hasta la semana 52. Los sujetos fueron instruidos a reducir el número de cigarrillos fumados por lo menos por 50 por ciento al final de las primeras cuatro semanas de tratamiento, seguido de una reducción adicional del 50 por ciento desde la semana cuatro a la semana ocho del tratamiento, con el objetivo de alcanzar la abstinencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

completa en 12 semanas. Después de la fase inicial de reducción de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con vareniclina tuvieron un índice de abstinencia continua mayor en comparación con el placebo de la semana 15 a 24 (32,1% vs 6,9%; cociente de probabilidades 8,74; IC de 95% 6,09, 12,53; $p < 0,0001$) y de la semana 21 a la 52 (27,0% vs 9,9%; cociente de probabilidades 4,02; IC de 95% 2,94, 5,50; $p < 0,0001$).

El perfil de seguridad de vareniclina en este estudio fue consistente con los estudios previos a la comercialización.

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=760	Placebo n=750	Índice de probabilidad (95% IC), Valor p
AC sem. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
AC sem. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

Estudio en sujetos con enfermedad cardiovascular: ^{69, 73}

Vareniclina se evaluó en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 703 sujetos con enfermedad estable, cardiovascular documentada (que no sea hipertensión o además de la misma) que habían sido diagnosticados durante más de 2 meses. Los sujetos de entre 35 y 75 años fueron asignados al azar a vareniclina de 1 mg BID o placebo durante un tratamiento de 12 semanas y luego fueron seguidos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con vareniclina tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada de CO durante las semanas 9 a 12 (47,3 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo (14,3%) (Cociente de probabilidades 6,05; 95% CI 4,13, 8,86; $p < 0,0001$) y desde la semana 9 al 52 (19,8%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (7,4%) (Cociente de probabilidades 3,19; 95% CI 1,97, 5,18; $p < 0,0001$). Las muertes y eventos graves cardiovasculares ocurridos durante las 52 semanas del estudio (tratamiento emergente y no emergente) fueron adjudicadas por un comité ciego, independiente. Los siguientes acontecimientos derivados del tratamiento adjudicado se produjeron con una frecuencia del $\geq 1\%$ en los grupos de tratamiento: infarto de miocardio no fatal (1,1% vs. 0,3% de vareniclina y placebo, respectivamente), y hospitalización por angina de pecho (0,6% vs. 1,1%). Durante el seguimiento sin tratamiento de 52 semanas, los eventos adjudicados con una frecuencia $\geq 1\%$ incluyeron la necesidad de revascularización coronaria (2% vs. 0,6%), hospitalización por angina de pecho (1,7% vs. 1,1%), y nuevo diagnóstico de enfermedad vascular periférica (PVD, por sus siglas en inglés) o la admisión de un procedimiento PVD (1,4% vs. 0,6%). Algunos de los pacientes que requieren revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del manejo de MI no mortal y hospitalización por angina. La muerte cardiovascular se produjo en el 0,3% de los pacientes del grupo de vareniclina y el 0,6% de los pacientes del grupo placebo durante el curso del estudio de 52 semanas. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT865968/17

REG. ISP Nº F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=353	Placebo n=350	Cociente de probabilidades (IC de 95%), valor p
ACCA sem 9-12	47.3%	14.3%	6.05 (4.13; 8.86) p<0.0001
ACCA sem 9-52	19.8%	7.4%	3.19 (1.97; 5.18) p<0.0001

Estudio de Evaluación de la Seguridad Cardiovascular en Pacientes con o sin Antecedentes de Trastornos Psiquiátricos: ⁸⁵

Se evaluó la seguridad cardiovascular (CV) de vareniclina en el Estudio de Evaluación de la Seguridad Cardiovascular en sujetos con y sin antecedentes de trastornos psiquiátricos (estudio principal) y en un estudio de extensión sin tratamiento. En el estudio principal (N=8058), se aleatorizó a los pacientes que tenían entre 18 a 75 años de edad, y que fumaban 10 o más cigarrillos al día, en una proporción de 1:1:1:1 para los tratamientos con vareniclina 1 mg dos veces al día, bupropión SR 150 mg dos veces al día y con parche de reemplazo de nicotina (NRT) 21 mg/día con reducción gradual o placebo para completar un período de tratamiento de 12 semanas; después del tratamiento se les realizó un seguimiento durante 12 semanas. En el estudio de extensión sin tratamiento se inscribió a 4595 de los 6293 pacientes que completaron el estudio principal y se les realizó seguimiento hasta la semana 52. De todos los sujetos tratados, 1749 (21.7%) presentaron un riesgo CV medio y 644 (8.0%) presentaron un riesgo CV alto, de acuerdo con lo definido mediante el puntaje de Framingham:

El criterio de valoración CV primario fue el tiempo hasta un evento cardiovascular adverso importante (MACE), definido como la muerte cardiovascular, el infarto no mortal del miocardio o una apoplejía no mortal durante el tratamiento. Las muertes y los eventos cardiovasculares fueron juzgados por un comité independiente y ciego.

En la siguiente tabla se presentan la incidencia de MACE y los cocientes de riesgos instantáneos en comparación con placebo, para todos los grupos de tratamiento durante este, además de la incidencia acumulada en el tratamiento más 30 días y hasta la finalización del estudio.

	Vareniclina N=2016	Bupropión N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
Durante el tratamiento				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) vs placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Durante el tratamiento más 30 días				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) vs placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Hasta la finalización del estudio				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) vs placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de MACE + (definida como cualquier MACE o una nueva aparición o empeoramiento de una enfermedad vascular periférica [PVD] que necesite intervención, revascularización coronaria u hospitalización por una angina inestable) y las muertes por todas las causas para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento, además de la incidencia acumulada durante el tratamiento más 30 días y hasta la finalización del estudio.

	Vareniclina N=2016	Bupropión N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
Durante el tratamiento				
MACE+, n (%)	5 (0,25)	4 (0,20)	2 (0,10)	5 (0,25)
Muertes por todas las causas, n (%)	0	2 (0,10)	0	2 (0,10)
Durante el tratamiento más 30 días				
MACE+, n (%)	5 (0,25)	4 (0,20)	3 (0,15)	7 (0,35)
Muertes por todas las causas, n (%)	0	2 (0,10)	0	2 (0,10)
Hasta la finalización del estudio				
MACE+, n (%)	10 (0,50)	15 (0,75)	10 (0,49)	12 (0,60)
Muertes por todas las causas, n (%)	2 (0,10)	4 (0,20)	3 (0,15)	4 (0,20)

No se relacionó a la administración de vareniclina, bupropión y NRT con un riesgo incrementado de EA CV en fumadores tratados hasta por 12 semanas a quienes se les realizó un seguimiento de hasta 1 año en comparación con los pacientes que recibieron placebo, sin embargo, debido a la cantidad en general relativamente baja de eventos, no es posible descartar del todo una asociación. La cantidad de sujetos con MACE, MACE + y muertes por todas las causas fue similar o más baja en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con aquellos tratados con placebo. (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Estudio en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ⁶⁹

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT865968/17

REG. ISP Nº F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Vareniclina fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de 499 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada con FEV1/FVC post-broncodilatador <70% y FEV1 ≥ 50% del valor normal previsto. Los sujetos de entre ≥ 35 años fueron asignados al azar a vareniclina de 1 mg BID o placebo durante un tratamiento de 12 semanas y luego fueron seguidos en un post-tratamiento de 40 semanas. Los sujetos tratados con vareniclina tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada de CO durante las semanas 9 a 12 (42.3%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (8.8%) (Cociente de probabilidades 8,40; 95% CI 4,99, 14,14; p<0,0001) y desde la semana 9 al 52 (18,6%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (5,6%) (Cociente de probabilidades 4,04; 95% CI 2,13, 7,67; p<0,0001). Los eventos adversos en este estudio fueron cuantitativamente y cualitativamente similares a los observados en estudios previos a los de la comercialización. Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n= 248	Placebo n=251	Cociente de probabilidades (IC de 95%), valor p
ACCA sem 9-12	42.3%	8.8%	8,40 (4,99; 14,14) p<0,0001
ACCA sem 9-52	18.6%	5.6%	4,04 (2,13; 7,67) p<0,0001

Estudio en sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizo-afectivo estables:⁷¹

La seguridad y la tolerabilidad de vareniclina se evaluó en un estudio doble ciego de 128 fumadores con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estables, en la medicación antipsicótica, aleatorizado 2:1 a vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas con un seguimiento sin fármacos de 12 semanas.

Los eventos adversos más comunes en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (23,8% vs. 14% en el grupo placebo), cefalea (10,7% vs. 18,6% en el grupo placebo) y vómitos (10,7% vs. 9,3% con placebo). Entre los eventos adversos neuropsiquiátricos, el insomnio fue el único evento informado en cualquier grupo de tratamiento en ≥ 5% de los sujetos a una tasa más alta en el grupo de vareniclina que con el placebo (9,5% vs 4,7%).

En general, no hubo empeoramiento de esquizofrenia en los grupos de tratamiento, medido por escalas psiquiátricas y no hubo cambios generales en signos extrapiramidales.

En el grupo de vareniclina comparada con placebo, una mayor proporción de sujetos reportaron ideación o comportamiento suicida antes de la inscripción (historia de vida) y después del final del período de tratamiento activo (en los días 33 a 85 después de la última dosis de fármacos). Durante el período de tratamiento activo, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue similar entre vareniclina tratada y los sujetos tratados con placebo (11 vs. 9,3%, respectivamente). El porcentaje de sujetos con eventos relacionados con el suicidio en la fase de tratamiento activo en comparación con la fase post-tratamiento se mantuvo sin cambios en el grupo de vareniclina y en el grupo placebo, este porcentaje fue menor en la fase de post-tratamiento. No hubo suicidios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

~~consumados. Hubo un intento de suicidio en un sujeto tratado con vareniclina cuyo historial de vida incluía varios intentos similares. Los limitados datos disponibles de este estudio para dejar de fumar no son suficientes para realizar conclusiones definitivas. Sin embargo, estos datos no sugieren que el tratamiento con vareniclina cause o empeore tendencias suicidas en sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizo-afectivo estables.~~

Estudio en sujetos con trastorno depresivo mayor: ⁷⁸

Vareniclina fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de 525 individuos con trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos (DSM-IV TR), en el tratamiento continuo con antidepresivos y/o que experimentaron un episodio depresivo mayor en los últimos 2 años y que fueron tratados con éxito. Los sujetos entre 18 y 75 años recibieron al azar vareniclina 1 mg BID (dos veces al día) o placebo, durante un tratamiento de 12 semanas y con un seguimiento por 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada de CO durante las semanas 9 a 12 (35,9%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (15,6%) (OR 3,35, IC del 95%: 2,16, 5,21, p <0,0001) y desde la semana del 9 a la 52 (20,3%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (10,4%) (OR 2,36, IC del 95%: 1,40, 3,98, p = 0,0011).

Los eventos adversos más comunes ($\geq 10\%$) en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (27,0% frente a 10,4% en el grupo placebo), cefalea (16,8% vs 11,2%), sueños anormales (11,3% vs 8,2%), insomnio (10,9% vs 4,8%) e irritabilidad (10,9% vs 8,2%). Además, los siguientes eventos adversos psiquiátricos fueron reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes en ambos grupos de tratamiento (tanto para vareniclina o placebo, respectivamente): ansiedad (7,0% frente a 9,3%), agitación (6,6% frente a 4,1%), depresión (6,6% vs 4,8%), tensión (3,5% vs 3,0%), depresión (2,7% vs 3,7%), trastornos del sueño (2,7% vs 1,5%),hostilidad (2,0% vs 0,4%) y nerviosismo (2,0% vs 1,9%). Escalas psiquiátricas no mostraron diferencias entre vareniclina y los grupos de placebo, y ningún empeoramiento global de la depresión durante el estudio en cualquiera de los 2 grupos de tratamiento.

El porcentaje de sujetos con ideación suicida y/o comportamiento suicida fue similar entre vareniclina y grupos de placebo durante el tratamiento (6,0% y 7,5%, respectivamente) y aquellos que no siguieron tratamiento (6,2% y 5,8%, respectivamente). Hubo un caso de lesión intencional legítima / posible intento de suicidio durante el tratamiento (día 73) en un sujeto con antecedentes de abuso de alcohol en el grupo placebo. Un posible suicidio no se puede descartar en un sujeto que murió por una sobredosis de drogas ilícitas medicamentos después de 76 días de la última dosis del fármaco del estudio en el grupo de vareniclina.

Los resultados clave de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=256	Placebo n=269	OR (CI de 95%), valor p
ACCA wk 9-12	35,9	15,6	3,35 (2,16, 5,21)p< 0,0001
ACCA wk 9-52	20,3	10,4	2,36 (1,40, 3,98) p= 0,0011

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Estudio en sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizo-afectivo estables: ⁷¹

La seguridad y la tolerabilidad de vareniclina se evaluó en un estudio doble ciego de 128 fumadores con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estables, en la medicación antipsicótica, aleatorizado 2:1 a vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas con un seguimiento sin fármacos de 12 semanas.

Los eventos adversos más comunes en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (23,8% vs. 14% en el grupo placebo), cefalea (10,7% vs. 18,6% en el grupo placebo) y vómitos (10,7% vs. 9,3% con placebo). Entre los eventos adversos neuropsiquiátricos, el insomnio fue el único evento informado en cualquier grupo de tratamiento en $\geq 5\%$ de los sujetos a una tasa más alta en el grupo de vareniclina que con el placebo (9,5% vs 4,7%).

En general, no hubo empeoramiento de esquizofrenia en los grupos de tratamiento, medido por escalas psiquiátricas y no hubo cambios generales en signos extrapiramidales.

En el grupo de vareniclina comparada con placebo, una mayor proporción de sujetos reportaron ideación o comportamiento suicida antes de la inscripción (historia de vida) y después del final del período de tratamiento activo (en los días 33 a 85 después de la última dosis de fármacos). Durante el período de tratamiento activo, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue similar entre vareniclina tratada y los sujetos tratados con placebo (11 vs. 9,3%, respectivamente). El porcentaje de sujetos con eventos relacionados con el suicidio en la fase de tratamiento activo en comparación con la fase post-tratamiento se mantuvo sin cambios en el grupo de vareniclina y en el grupo placebo, este porcentaje fue menor en la fase de post-tratamiento. No hubo suicidios consumados. Hubo un intento de suicidio en un sujeto tratado con vareniclina cuyo historial de vida incluía varios intentos similares. Los limitados datos disponibles de este estudio para dejar de fumar no son suficientes para realizar conclusiones definitivas. Sin embargo, estos datos no sugieren que el tratamiento con vareniclina cause o empeore tendencias suicidas en sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizo-afectivo estables.

Estudio de seguridad neuropsiquiátrica en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico: ⁸⁴

Se evaluó vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y placebo que incluyó sujetos con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N= 4074) y sujetos sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N= 3984). Los sujetos que tenían entre 18 y 75 años y fumaban 10 o más cigarrillos al día fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir vareniclina 1 mg dos veces al día, bupropión SR 150 mg dos veces al día, parche para terapia de reemplazo de nicotina (TRN) 21 mg/día con reducción de la dosis o placebo para un periodo de tratamiento de 12 semanas; después del tratamiento tuvieron seguimiento por otras 12 semanas.

El criterio de valoración de seguridad primario fue un compuesto de los siguientes eventos adversos neuropsiquiátricos (NPS): eventos severos de ansiedad, depresión, sensación anormal u hostilidad, y eventos moderados o severos de agitación, agresión, delirios,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio cometido. (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

La siguiente tabla muestra las tasas del criterio de valoración primario compuesto de eventos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC del 95%) frente a placebo en la cohorte no psiquiátrica. También se muestran los componentes individuales del criterio de valoración. Además, la tabla muestra el subconjunto del criterio de valoración constituido solo de eventos de intensidad severa:

	Cohorte no psiquiátrica N= 3984			
	Vareniclina	Bupropión	TRN	Placebo
Cant. de pacientes tratados	990	989	1006	999
Criterio de Valoración Primario compuesto de EA NPS, n (%)	13 (1.3)	22 (2.2)	25 (2.5)	24 (2.4)
DR (IC del 95%) frente a Placebo	-1.28 (-2.40; -0.15)	-0.08 (-1.37; 1.21)	-0.21 (-1.54; 1.12)	
Criterio de valoración primario de EA NPS Componentes n (%):				
Ansiedad ^a	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)
Depresión ^a	1 (0.1)	0	0	0
Sensación anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidad ^a	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Agitación ^b	10 (1.0)	11 (1.1)	19 (1.9)	11 (1.1)
Agresión ^b	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
Delirios ^b	0	0	1 (0.1)	0
Alucinaciones ^b	1 (0.1)	0	0	0
Ideación homicida ^b	0	0	1 (0.1)	0
Manía ^b	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
Pánico ^b	0	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)
Paranoia ^b	0	1 (0.1)	0	0
Psicosis ^b	0	0	1 (0.1)	0
Comportamiento suicida ^b	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Ideación suicida ^b	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
Suicidio cometido ^b	0	0	0	1 (0.1)
Criterio de valoración compuesto de EA NPS de intensidad severa n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)
Criterio de valoración de EA NPS Componentes de intensidad severa, n (%):				
Ansiedad ^a	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)
Depresión ^a	1 (0.1)	0	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

	Cohorte no psiquiátrica N= 3984			
	Vareniclina	Bupropión	TRN	Placebo
Sensación anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidad ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Agitación ^a	0	0	2 (0,2)	0
Agresión ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0
Delirios ^a	0	0	0	0
Alucinaciones ^a	0	0	0	0
Ideación homicida ^a	0	0	0	0
Manía ^a	0	0	0	0
Pánico ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
Paranoia ^a	0	0	0	0
Psicosis ^a	0	0	0	0
Comportamiento suicida ^a	0	1 (0,1)	0	0
Ideación suicida ^a	0	0	0	1 (0,1)
Suicidio cometido ^a	0	0	0	1 (0,1)

EA: evento adverso; ^aGrado: EA de intensidad severa; ^bGrado: EA de intensidad moderada y severa; TRN= parche para terapia de reemplazo de nicotina

En la cohorte no psiquiátrica, las tasas de eventos en el criterio de valoración compuesto fueron bajas en todos los grupos de tratamiento y similares o más bajas en cada uno de los tratamientos activos, en comparación con placebo: las diferencias de riesgo (DR (intervalo de confianza [IC] del 95%)) frente a placebo fueron de -1,28% (-2,40; -0,15) para vareniclina, -0,08% (-1,37; 1,21) para bupropión y -0,21% (-1,54; 1,12) para TRN. La administración de vareniclina, bupropión y TRN en la cohorte no psiquiátrica no estuvo asociada con un incremento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con placebo (los IC del 95% fueron menores a, o incluyeron, cero). De forma semejante, la administración de vareniclina no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con bupropión o TRN en la cohorte no psiquiátrica (-1,19% (-2,30; -0,09) y -1,07 (-2,21; 0,08), respectivamente).

En la cohorte no psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación y/o comportamiento suicida, según la Escala de Clasificación de la Gravedad Suicida de Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés), fue similar entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento y en el seguimiento sin tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

	Cohorte no psiquiátrica N= 3984			
	Vareniclina	Bupropión	TRN	Placebo
	N= 990 n (%)	N= 989 n (%)	N= 1006 n (%)	N= 999 n (%)
Durante el tratamiento				
Cantidad evaluada	988	983	996	995
Comportamiento y/o ideación suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamiento suicida	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideación suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Durante el seguimiento				
Cantidad evaluada	807	816	800	805
Comportamiento y/o ideación suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamiento suicida	0	1 (0,1)	0	0
Ideación suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

Un sujeto tratado con placebo, en la cohorte no psiquiátrica, cometió suicidio durante el tratamiento.

La siguiente tabla muestra las tasas del criterio de valoración primario compuesto de eventos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC del 95%) frente a placebo en la cohorte psiquiátrica. También se muestran los componentes individuales del criterio de valoración. Además, la tabla muestra el subconjunto del criterio de valoración constituido solo de eventos de intensidad severa:

	Cohorte psiquiátrica N= 4074			
	Vareniclina	Bupropión	TRN	Placebo
Cant. de pacientes tratados	1026	1017	1016	1015
Criterio de valoración primario compuesto de EA NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC del 95%) frente a placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Criterio de valoración primario de EA NPS				
Componentes n (%):				
Ansiedad ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresión ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
	0	1 (0,1)		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

	Cohorte psiquiátrica N= 4074			
	Vareniclina	Bupropión	TRN	Placebo
Sensación anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidad ^a	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agitación ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agresión ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,98)
Delirios ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Alucinaciones ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideación homicida ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Manía ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pánico ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Psicosis ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamiento suicida ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Ideación suicida ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicidio cometido ^b			0	0
Criterio de valoración compuesto de EA NPS de intensidad severa n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)
Criterio de valoración de EA NPS Componentes de intensidad severa, n (%):				
Ansiedad ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresión ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Sensación anormal ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilidad ^a	0	0	0	0
Agitación ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,4)	2 (0,2)
Agresión ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Delirios ^a	0	0	0	0
Alucinaciones ^a	0	1 (0,1)	0	0
Ideación homicida ^a	0	0	0	0
Manía ^a	2 (0,2)	1 (0,1)	0	0
Pánico ^a	0	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Paranoia ^a	0	0	0	0
Psicosis ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Comportamiento suicida ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideación suicida ^a	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0
Suicidio cometido ^a	0	0	0	0

EA: evento adverso; ^aGrado: EA de intensidad severa; ^bGrado: EA de intensidad moderada y severa; TRN= parche para terapia de reemplazo de nicotina

Se informaron más eventos en pacientes en la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento, en comparación con la cohorte no psiquiátrica. En la cohorte psiquiátrica, la incidencia de eventos en el criterio de valoración compuesto fue más alta en cada uno de los tratamientos activos en comparación con placebo: las DR (IC del 95%) frente a placebo fueron de 1,59% (-0,42; 3,59) para vareniclina, 1,78% (-0,24; 3,81) para bupropión y 0,37%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

(-1.53; 2.26) para TRN. La administración de vareniclina, bupropión y TRN en la cohorte psiquiátrica no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con placebo (los IC del 95% incluyeron cero). De forma similar, la administración de vareniclina no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con bupropión o TRN en la cohorte psiquiátrica (-0.20% (-2.34; 1.95) y 1.22% (-0.81; 3.25), respectivamente). En la cohorte psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación y/o comportamiento suicida, según la Escala de Clasificación de la Gravedad Suicida de Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés), fue similar entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento y en el seguimiento sin tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

	Cohorte psiquiátrica N= 4074			
	Vareniclina N= 1026 n (%)	Bupropión N= 1017 n (%)	TRN N= 1016 n (%)	Placebo N= 1015 n (%)
Durante el tratamiento				
Cantidad evaluada	1017	1012	1006	1006
Comportamiento y/o ideación suicida	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)
Comportamiento suicida	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideación suicida	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)
Durante el seguimiento				
Cantidad evaluada	833	836	824	791
Comportamiento y/o ideación suicida	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Comportamiento suicida	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideación suicida	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

TRN= parche para terapia de reemplazo de nicotina

No se informaron suicidios cometidos en la cohorte psiquiátrica.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia, en sujetos tratados en este estudio, fueron similares a los observados en estudios precomercialización. Los eventos adversos informados en ≥10% sujetos tratados con vareniclina en toda la población del estudio fueron náuseas (25.3% frente a 6.8% bajo placebo) y dolor de cabeza (12.2% frente a 9.9% bajo placebo).

En ambas cohortes, los sujetos tratados con vareniclina presentaron una tasa superior de abstinencia confirmada por CO durante las semanas 9 a la 12 y 9 a la 24, en comparación

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

con sujetos tratados con bupropión, parche de nicotina y placebo. Los resultados de eficacia clave se resumen en la tabla siguiente:

	Cohorte no psiquiátrica	Cohorte psiquiátrica
TAC 9-12 n/N (%)		
Vareniclina	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropión	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
TRN	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Comparaciones de tratamientos: Odd ratio (IC del 95%),valor p		
Vareniclina frente a placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropión frente a placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
TRN frente a placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniclina frente a bupropión	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniclina frente a TRN	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
TAC 9-24 n/N (%)		
Vareniclina	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropión	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
TRN	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Comparaciones de tratamientos: Odds ratio (IC del 95%),valor p		
Vareniclina frente a placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropión frente a placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
TRN frente a placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniclina frente a bupropión	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniclina frente a TRN	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

TAC: tasa de abstinencia continua; IC: intervalo de confianza; TRN: parche para terapia de reemplazo de nicotina

Metanálisis y estudios observacionales de seguridad neuropsiquiátrica:

Los análisis de los datos de los ensayos clínicos no mostraron evidencia de un mayor riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves con vareniclina en comparación con el placebo. Además, los estudios observacionales independientes no han apoyado un mayor riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con vareniclina en comparación con pacientes con prescripción de la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) o bupropión.⁸¹

Análisis de los ensayos clínicos:⁸¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Un meta-análisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, incluyendo 1.907 pacientes (1.130 vareniclina, 777 con placebo), se llevó a cabo para evaluar la ideación y comportamiento suicida, como aparece en el Columbia-Escala de Gravedad de Suicidio (C SSRS). Este metanálisis incluyó un ensayo (N = 127) en pacientes con antecedentes de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y otro ensayo (N = 525) en pacientes con antecedentes de depresión. Los resultados no mostraron aumento en la incidencia de ideación y / o comportamiento suicida en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un riesgo relativo (RR) de 0.79 (95% intervalo de confianza [IC]: 0.46; 1.36), como se muestra en la siguiente tabla. Cuarenta y ocho (48) de los 55 pacientes que informaron ideación o comportamiento suicida (24 vareniclina, 24 placebo) eran de los dos ensayos que incluyeron pacientes con antecedentes de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o depresión. Pocos pacientes informaron de estos eventos en los otros tres ensayos (4 vareniclina, 3 placebo).

Número de pacientes y razón de riesgo de ideación suicida y / o comportamiento registrado en la C SSRS de un meta-análisis de los 5 ensayos clínicos que comparan vareniclina a placebo:

	Vareniclina (N=1130)	Placebo (N=777)
Pacientes con ideas y/o comportamiento suicidas* [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
Pacientes-año de exposición	325	217
Riesgo Relativo [‡] (RR; IC del 95%)	0.79 (0.46, 1.36)	

* De ellos, un paciente en cada brazo de tratamiento informó la conducta suicida
** Los pacientes con eventos de hasta 30 días después del tratamiento; % No son ponderados por estudio
‡ RR de las tasas de incidencia por cada 100 pacientes

Se realizó un meta-análisis de 18 ensayos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de la vareniclina. Estos ensayos incluyeron los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizan la C-SSRS, y un total de 8521 pacientes (5072 vareniclina, 3449 con placebo), algunos de los cuales tenían condiciones psiquiátricas. Los resultados mostraron una incidencia similar de eventos adversos neuropsiquiátricos combinados, con excepción de los trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un riesgo relativo (RR) de 1.01 (IC del 95%: 0.88, 1.15). Los datos agrupados de estos 18 ensayos mostraron una tasa de incidencia similar de las distintas categorías de eventos psiquiátricos en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La tabla siguiente describe las categorías más frecuentes (≥ 1%) que se informaron de eventos adversos relacionados con la seguridad psiquiátrica aparte de los trastornos y alteraciones del sueño.

Eventos psiquiátricos adversos que se observaron en ≥ 1% de los pacientes a partir de los datos agrupados de 18 ensayos clínicos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

	Vareniclina (N= 5072)	Placebo (N= 3449)
Trastornos y síntomas de ansiedad	253 (5.0)	206 (6.0)
Trastornos y disturbios del estado de ánimo depresivo	179 (3.5)	108 (3.1)
Trastornos y disturbios del estado de ánimo NEC*	116 (2.3)	53 (1.5)

* NEC = No clasificado en otra parte
Recuentos (porcentajes) correspondientes al número de pacientes reportando el evento

Estudios observacionales:⁸¹

Cuatro estudios observacionales, cada uno incluyendo 10000 a 30000 usuarios de vareniclina en el análisis ajustado, compararon el riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves, incluyendo hospitalizaciones neuropsiquiátricas y autolesión fatal y no fatal, en pacientes tratados con vareniclina frente a los pacientes prescritos con TRN o bupropion. Todos los estudios fueron estudios de cohortes retrospectivos y se incluyeron pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios utilizaron métodos estadísticos para controlar los factores de confusión, incluyendo la prescripción preferencial de vareniclina a los pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de confusión residual.

Dos de los estudios no encontraron diferencias en el riesgo de hospitalizaciones neuropsiquiátricas entre los usuarios de vareniclina y los usuarios del parche de nicotina (índice de riesgo [HR] 1,14; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,56 a 2,34 en el primer estudio, y 0,76; IC del 95%: 0,40 a 1,46 en el segundo estudio). El poder para detectar diferencias entre estos dos estudios era limitado. El tercer estudio no informó diferencias en el riesgo de eventos adversos psiquiátricos diagnosticados durante una visita al servicio de urgencias o ingreso hospitalario entre los usuarios de vareniclina y usuarios bupropión (HR 0,85; IC del 95%: 0,55 a 1,30). Basándose en los informes posteriores a la comercialización, el bupropión puede estar asociado con eventos adversos neuropsiquiátricos. El cuarto estudio no mostró evidencia de un mayor riesgo de autolesiones fatales y no fatales (HR de 0,88; IC del 95%: 0,52 a 1,49) en pacientes con prescripción de vareniclina en comparación con los pacientes prescritos con TNR. La ocurrencia de suicidio detectada era rara durante los tres meses después de que los pacientes iniciaron tratamiento farmacológico (dos casos en 31.260 usuarios de vareniclina y en seis casos en 81.545 usuarios TNR).

Otros Estudios Observacionales:

Estudio de cohortes con embarazo: ⁸⁵

En un estudio poblacional de cohortes se comparó a lactantes expuestos a vareniclina en el útero (N= 335) con lactantes que nacieron de madres que fumaron durante el embarazo (N= 78.412) y con lactantes que nacieron de madres no fumadoras (N= 806.438). En este estudio, los lactantes expuestos a vareniclina en el útero no presentaron una probabilidad mayor de sufrir malformaciones congénitas importantes (3,6%) en comparación con los lactantes nacidos de madres que fumaron durante el embarazo (4,3%) o nacidos de madres que no fumaron durante el embarazo (4,2%). De manera similar, los lactantes expuestos a vareniclina en el útero, en comparación con los lactantes nacidos de madres fumadoras y no fumadoras, no presentaron un riesgo mayor de muerte fetal (0,3%; 0,5%; 0,3%; respectivamente), poco crecimiento para la edad gestacional (12,5%; 17,1%; 9,1%), nacimiento prematuro (7,5%; 7,9%; 5,8%) o ruptura prematura de la membrana (3,6%; 5,4%; 3,8%). (Ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas de vareniclina ocurren generalmente a las 3-4 horas después de la administración oral. Tras la administración de dosis múltiples orales a voluntarios sanos, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron a los 4 días. La absorción está prácticamente completa después de que la administración oral y la disponibilidad sistémica están altas. La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por la dosificación en relación a las comidas y la hora del día.^{43, 44}

Distribución:

Vareniclina se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro. El volumen aparente de distribución promedió los 415 litros (% CV = 50) en estado estacionario.^{45, 46} La unión a proteínas plasmáticas de vareniclina es baja ($\leq 20\%$) e independiente de la edad y la función renal.⁴⁴

Metabolismo:

Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% se excreta sin cambios en la orina y menos del 10% se excreta en forma de metabolitos. Los metabolitos menores en la orina incluyen vareniclina N-carbamoylglucuronido e hidroxivareniclina. En circulación, vareniclina supone un 91% del material relacionado con los fármacos. Los metabolitos circulantes menores incluyen vareniclina, N-carbamoylglucuronido y N-glucosilvareniclina.⁴³

Excreción:

La vida media de eliminación de vareniclina es de aproximadamente 24 horas. La eliminación renal de vareniclina se produce principalmente a través de filtración glomerular junto con secreción tubular activa a través del transportador catiónico orgánico, OCT2.⁴⁷

Linealidad/sin linealidad:

Vareniclina exhibe una cinética lineal cuando se administra en dosis única (0,1 a 3 mg) o repetida (1 a 3 mg/día).⁴⁷

Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales:

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vareniclina en relación con la edad, la raza, el sexo, el tabaquismo, o el uso de medicamentos concomitantes, como se ha demostrado en estudios farmacocinéticos específicos y en los análisis farmacocinéticos poblacionales.^{48, 49}

Pacientes con deterioro hepático:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de vareniclina no debe estar afectada en pacientes con insuficiencia hepática^{50, 51} (ver sección 4.2 Posología y forma de administración - *Pacientes con insuficiencia hepática*).

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de vareniclina se mantuvo inalterada en sujetos con insuficiencia renal leve (CL_{cr} estimado > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} estimado ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min), la exposición de vareniclina aumentó 1,5 veces en comparación con sujetos con función renal normal (CL_{cr} estimado > 80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (CL_{cr} estimado < 30 ml/min), la exposición de vareniclina aumentó 2,1 veces. En sujetos con fase terminal-renal (ESRD), vareniclina se eliminó eficientemente por hemodiálisis.^{4, 34} (Ver sección 4.2 Posología y forma de administración - *Pacientes con insuficiencia renal*)

Uso en pacientes mayores:

La farmacocinética de vareniclina en pacientes mayores con función renal normal (entre 65-75 años) es similar a la de pacientes adultos más jóvenes. En pacientes mayores con insuficiencia renal grave, se recomienda ajustar la dosis.^{52, 53} (Ver sección 4.2 Posología y forma de administración - *Pacientes con insuficiencia renal*)

Uso en pacientes pediátricos:

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de vareniclina se ha investigado en pacientes pediátricos de entre 12 y 17 años (inclusive) y fue aproximadamente proporcional al rango estudiado de dosis diarias de 0,5 a 2 mg. La exposición sistémica del estado estacionario en pacientes adolescentes de peso corporal > 55 kg, según la evaluación de AUC (0-24), fue comparable a la observada en las mismas dosis en la población adulta. Cuando se administró 0,5 mg BID, la exposición diaria en estado estacionario de vareniclina fue, en promedio, más alta (aproximadamente 40%) en pacientes adolescentes con peso de ≤ 55 kg en comparación con la observada en la población adulta.⁷² (Ver sección 4.2 Posología y forma de administración - *Uso en pacientes pediátricos*)

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Los estudios de la carcinogenicidad se realizaron en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley. No hubo evidencia de un efecto carcinogénico en ratones administrados con vareniclina por sonda oral durante 2 años a dosis de hasta 20 mg/kg/día (47 veces el máximo recomendado de exposición humana diaria basada en el AUC). Se les administró a las ratas vareniclina (1, 5, y 15 mg/kg/día) por sonda oral durante 2 años. En ratas macho ($n = 65$ por sexo por grupo de dosis), la incidencia de hibernoma (tumor de la grasa marrón) se incrementó con la dosis media (1 tumor, con 5 mg/kg/día, 23 veces la exposición humana máxima recomendada diaria basada en el AUC) y la dosis máxima (2 tumores, 15 mg/kg/día, 67 veces la exposición máxima recomendada en humanos basada en el AUC diario). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo en humanos. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas hembras.^{55, 56}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

Vareniclina no fue genotóxica, con o sin activación metabólica, en los siguientes ensayos: Ensayo de mutación bacteriana Ames; ensayo de mamíferos CHO/HGPRT, y las pruebas de aberraciones citogenéticas in vivo en médula ósea de ratas e in vitro en linfocitos humanos.

57, 58

No hubo evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas Sprague-Dawley machos o hembras administrados con succinato de vareniclina hasta 15 mg/kg/día (67 y 36 veces, respectivamente, el máximo recomendado de exposición humana diaria en base al AUC con un 1 mg BID). Sin embargo, la disminución de la fecundidad se observó en las crías de ratas preñadas que se les administró succinato de vareniclina en una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces el máximo recomendado de exposición humana diaria en base al AUC con un 1 mg). Esta disminución de la fertilidad en las crías de ratas hembra tratadas no fue evidente a una dosis oral de 3 mg/kg/día (9 veces la exposición máxima recomendada en humanos basada en el AUC diaria en 1 mg BID).^{59, 60, 61}

Teratogénesis

El succinato de vareniclina no fue teratogénico en ratas y conejos a dosis orales de hasta 15 y 30 mg/kg/día, respectivamente (36 y 50 veces la exposición máxima recomendada en humanos basada en el AUC diario en 1 mg BID, respectivamente).^{62, 63}

Efectos no teratogénicos

Se ha demostrado que el succinato de vareniclina tiene un efecto adverso sobre el feto en estudios de reproducción animal. La administración de succinato de vareniclina a conejas preñadas produjo una reducción de peso fetal a una dosis oral de 30 mg/kg/día (50 veces el AUC humana en 1 mg BID); esta reducción no fue evidente después del tratamiento con 10 mg/kg/día (23 veces la exposición diaria máxima recomendada en humanos basada en el AUC). Además, en las crías de ratas preñadas tratadas con succinato de vareniclina hubo descensos en la fecundidad y aumento de la respuesta de sobresalto auditivo en una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces la exposición humana máxima recomendada diaria basada en el AUC de 1 mg BID).^{61, 63}

Los datos preclínicos indican que vareniclina tiene propiedades de refuerzo aunque con menor potencia que la nicotina. Por otra parte, en estudios clínicos en seres humanos, vareniclina mostró bajo potencial de abuso.^{35, 64}

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de Excipientes

CHAMPIX Comprimidos Recubiertos 0,5 mg: ~~Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, estearato de magnesio, fosfato cálcico dibásico anhidro, hipromelosa, macrogol, triacetina, e.s.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

CHAMPIX Comprimidos Recubiertos 1 mg: ~~Celulosa microcristalina, colorante FD&C azul N°2, laca aluminica, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, estearato de magnesio, fosfato cálcico dibásico anhidro,~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

~~hipromelosa, macrogol, triacetina, e.s.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna

6.3. Período de Eficacia

24 meses

6.4. Condiciones de Almacenamiento

Almacenar entre 15°C y 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE (Aclar) incoloro, soporte de foil de aluminio impreso, con recubrimiento sellante de vinil/acril, que contiene comprimidos blancos y/o celestes en estuche de cartulina impreso.

6.6. Precauciones Especiales de Almacenamiento

Este medicamento no exige condiciones especiales para el almacenamiento.

Para mayor información, se puede contactar con :

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035

Documento referencia utilizado para la actualización; CDS Versión 2019.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

REFERENCIAS

1. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.4.5 (Selection of Dose Regimen), pg. 40 – 43, 18Oct05.
2. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.2 (Overview of Biopharmaceutics), pg. 20 – 22, 18Oct05.
3. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051035: A 52-Week Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline (CP-526,555) for the Maintenance of Smoking Cessation, Pfizer Inc, 08Sep05.
4. Final Clinical Study Report: Protocol Number: A3051008: Phase I Open Multiple Dose Study Designed to Evaluate the Effects of Varying Degrees of Renal Function on the Safety, Tolerantion, and Pharmacokinetics of CP-526,555, Pfizer Inc, 04Apr05.
5. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.3.3 (Intrinsic Factors), pg. 24 – 25, 18Oct05.
6. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.6 (Benefits and Risks Conclusion), pg. 79 – 82, 18Oct05.
7. Varenicline Tartrate Risk Management Plan, 25Oct05.
8. CHAMPIX (varenicline tartrate) Day 180 Assesement Report Response (CQ2), 05Jul06.
9. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.3.4 (Pharmacokinetic interaction studies), pg. 25 – 26, 18Oct05.
10. Varenicline CTD: Module 2.6.4 (Pharmacokinetics Written Summary), Section 2.6.4.7.1 (Effect of CP-526,555 on Human Drug Metabolizing Enzymes In Vitro (Report DM2001-526555-045)), pg. 22 – 23, 30Sep05.
11. Varenicline CTD: Module 2.6.4 (Pharmacokinetics Written Summary), Section 2.6.4.9 (Discussions and Conclusions), pg. 24 – 25, 30Sep05.
12. Varenicline CTD: Module 2.6.4 (Pharmacokinetics Written Summary), Section 2.6.4.7.4 (In Vitro Transport of CP-526,555 (Report DM2003-526555-052; Summary Table 2.6.5.15)), pg. 23, 30Sep05.
13. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.3.2 (Metabolism and Excretion), pg. 22 – 23, 18Oct05.
14. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.3.6 (Clinical Pharmacology Conclusions), pg. 26 – 27, 18Oct05.
15. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051038: Phase I, Randomized, Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effect of Varenicline on the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Dose Metformin in Healthy Smoking Subjects, Pfizer Inc, 27Jun05.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

16. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.3.4 (Studies with Other Renally Excreted/Secreted Cationic Drugs), pg. 43 – 44, 20Sep05.
17. Final Clinical Study Report: Protocol Number: A3051010: Phase 1, Open-Label, Fixed Sequence, Study Evaluating the Effects of Steady-State Cimetidine on the Pharmacokinetics of a Single Dose of CP-526,555 in Healthy Smoking Subjects, Pfizer Inc, 14Apr05.
18. Final Clinical Study Report: Protocol Number: A3051031: Phase 1, Randomized, Investigator and Subject Blind, Sponsor Open, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effect of Varenicline on the Safety, Tolerability and Multiple Dose Pharmacokinetics of Digoxin, Pfizer Inc, 14Apr05.
19. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.3.2 (Studies with Narrow Therapeutic Index Drugs), pg. 39 – 41, 20Sep05.
20. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051032: Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Dose Warfarin upon Coadministration with Varenicline in Healthy Adult Smokers, Pfizer Inc, 15Sep04.
21. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051034: A Phase I, Randomized, Investigator And Subject Blind, Two-Way Crossover Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of Co-Administration Of Varenicline And Zyban In Healthy Adult Smokers, Pfizer Inc, 09May05.
22. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.3.3 (Studies with Smoking Cessation Agents), pg. 41 – 42, 20Sep05.
23. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051033: Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study To Evaluate The Effect Of Varenicline On The Safety And Tolerability Of Transdermal Nicotine Replacement Therapy In Healthy Smoking Subjects, Pfizer Inc, 04May05.
24. Varenicline tartrate (CHANTIX), NDA #21-928, Driving/operating machinery, REVIEW OF VARENICLINE POSTMARKETING CASES RELATED TO DRIVING AND OPERATING MACHINERY (Time Period Reviewed: 10 May 2006 through 15 March 2007), Safety and Risk Management, Pfizer Inc, 19Apr07.
25. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.5 (Overview of Safety), pg. 53 – 79, 18Oct05.
26. Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature. Schizophr Res 1996;22:133-41.
27. Greeman M, McClellan T. Negative Effects of a Smoking Ban on Inpatient Psychiatry Service. Hosp Community Psychiatry 1991;42(4):408-12.
28. Morissette SB, Tull MT, Gulliver SB, et al. Anxiety, Anxiety Disorders, Tobacco Use, and Nicotine: A Critical Review of Interrelationships. Psychol Bull 2007;133(2):245-72.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg**

29. Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, et al. Development of Major Depression After Treatment for Smoking Cessation. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):368-74.
30. Varenicline CTD: Module 2.7.4 (Summary of Clinical Safety), Appendix, Table A10.2a.1 (Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) Phase 2/3 1 mg BID Titrated Subjects, pg. 902 - 919, 18Oct05.
31. Varenicline CTD: Module 2.7.4 (Summary of Clinical Safety), Section 2.7.4.2.1.1.1.3 (Phase 2/3 1 mg BID Titrated Subjects), pg. 48 - 50, 18Oct05.
32. Varenicline CTD: Module 2.7.4 (Summary of Clinical Safety), Appendix, Table A9.1a.1 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and High Level Group Term (All Causalities), Phase 2/3 1 mg BID Titrated Subjects, pg. 482 - 488, 18Oct05.
33. Varenicline CTD: Module 2.7.4 (Summary of Clinical Safety), Appendix, Table A15.1a.1 Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation of Study Medication (All Causalities), Phase 2/3 1mg BID Titrated Subjects, pg. 1 - 11, 05Apr06.
34. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.2.4 (Renal Impairment), pg. 33 - 35, 20Sep05.
35. Varenicline Tartrate: Module 2.6.2 (Pharmacology Written Summary), pg. 1 - 38, 10Oct05.
36. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.4 (Overview of Efficacy), pg. 27 - 53, 18Oct05.
37. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051028: A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Study with Follow-up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (CP-526,555) in Comparison to Zyban® for Smoking Cessation, Pfizer Inc, 07Sep05.
38. Final Clinical Study Report: Varenicline: Protocol Number: A3051036: A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Study with Follow-up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (CP-526,555) in comparison to Zyban® for Smoking Cessation, Pfizer Inc, 08Sep05.
30. Varenicline CTD: Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy), Section 2.7.3.1.3 (Efficacy Assessments), pg. 14 - 20, 03Oct05.
40. Varenicline CTD: Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy), Section 2.7.3.2.1 (Principal Smoking Cessation Studies), pg. 27 - 30, 03Oct05.
41. Varenicline CTD: Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy), Section 2.7.3.3.2.1 (Principal Smoking Cessation Studies), pg. 48 - 63, 03Oct05.
42. Varenicline CTD: Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy), Section 2.7.3.1.2.2 (Maintenance Study), pg. 13 - 14, 03Oct05.

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

43. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.1 (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Varenicline), pg. 19 – 30, 20Sep05.
44. Varenicline CTD: Module 2.5 (Clinical Overview), Section 2.5.3.1 (Absorption and Distribution), pg. 22, 18Oct05.
45. Varenicline CTD: Module 2.6.4 (Pharmacokinetics Written Summary), pg. 1 – 25, 30Sep05.
46. CHAMPIX (varenicline tartrate) Day 120 Responses 2006 (CQ55), pg. 1 – 2, 07Apr06.
47. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), pg. 1 – 52, 20Sep05.
48. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.2 (Studies in Special Populations (Intrinsic Factors)), pg. 30 – 39, 20Sep05.
49. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.3 (Drug-Drug Interaction (Extrinsic Factors)), pg. 39 – 44, 20Sep05.
50. Varenicline CTD: Module 2.6.4 (Pharmacokinetics Written Summary), Section 2.6.4.7.2 (Substrate Disappearance Studies of CP-526,555 in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatic Microsomes (Report DM1998-526555-008; Summary Table 2.6.5.10)), pg. 23, 30Sep05.
51. Final Clinical Study Report: Study Number: DM1998-526555-008: Substrate Disappearance Studies of CP-526,555 in Rat, Dog, Monkey and Human Hepatic Microsomes, Pfizer Inc, June 2005.
52. Varenicline CTD: Module 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies), Section 2.7.2.3.2.1 (Age), pg. 30 – 32, 20Sep05.
53. Final Clinical Study Report: CP-526,555: Protocol Number: A3051009: Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Designed to Evaluate the Safety, Tolerantion and Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of CP-526,555 in Elderly Subjects Who Are Smokers, Pfizer Inc, 13Apr05.
54. Final Clinical Study Report: Varenicline Tartrate: Protocol Number: A3051029: Phase 1, Randomized, Sponsor-Open, Investigator and Subject-Blind, Parallel-Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Varenicline in Healthy Adolescent Smokers, Pfizer Inc, 13Jul05.
55. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.5 (Carcinogenicity Nonpivotal Studies), pg. 26 – 29, 27Jan06.
56. Varenicline CTD: Module 2.4 (Nonclinical Overview), Section 2.4.4.5 (Carcinogenicity Studies), pg. 34 – 36, 31Jan06.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg**

57. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.4 (Genotoxicity Microbial Reverse Mutation Assay (Module 2.6.7 Tabulated Summaries, Section 8A, Study 97-1545-04)), pg. 24 – 26, 27Jan06.

58. Varenicline CTD: Module 2.4 (Nonclinical Overview), Section 2.4.4.4 Genotoxicity Studies), pg. 33, 31Jan06.

59. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.6.1 (Fertility and Early Embryonic Development Study in Female Sprague-Dawley Rats (Module 2.6.7 Tabulated Summaries, Section 12A, Study 99-1545-20)), pg. 29 – 30, 27Jan06.

60. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.6.2 (Reproduction and Fertility Study in Male Sprague-Dawley Rats (Module 2.6.7 Tabulated Summaries, Section 12B, Study 99-1545-21)), pg. 30, 27Jan06.

61. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.6.5 (Pre- and Postnatal Developmental Study in Sprague-Dawley Rats (Module 2.6.7 Tabulated Summaries, Section 14, Study 01-1545-30)), pg. 32, 27Jan06.

62. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.6.3 (Teratology Study in Sprague-Dawley Rats (Module 2.6.7 Tabulated Summaries, Section 13A, Study 99-1545-19)), pg. 30 – 31, 27Jan06.

63. Varenicline CTD: Module 2.6.6 (Toxicology Written Summary), Section 2.6.6.6.4 (Teratology Study in New Zealand White Rabbits (Module 2.6.7 Tabulated Summaries, Section 13B, Study 99-1545-18)), pg. 31 – 32, 27Jan06.

64. Varenicline CTD: Module 2.7.4 (Summary of Clinical Safety), Section 2.7.4.5.6 (Drug Abuse), pg. 137 – 140, 18Oct05.

65. FDA Response Letter and Corresponding Supportive Documentation: NDA 21-298 – Chantix (varenicline) Tablets 0.5 mg and 1.0 mg – General Correspondence – Response to Information Request – Part 1 of 2, October 5, 2007.

66. FDA Response Letter and Corresponding Supportive Documentation: NDA 21-298 – Chantix (varenicline) Tablets 0.5 mg and 1.0 mg – General Correspondence – Response to Information Request – Part 2 of 2, October 22, 2007.

67. Fecha de revisión de la CDS, 25 de junio 2008. Varenicline PSUR Reporting Period 10 November 2007 through 09 May 2008, Section 9.13 Cumulative Review of Angioedema-Related Events, p 172.

68. 2.5 Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Changes, 18 June 2009.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT865968/17

REG. ISP N° F-15947/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CHAMPIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

69. 2.5 Clinical Overview in Support of Varenicline CDS (CV, COPD) Changes, 29 October 2010.

70. 2.5 Clinical Overview in Support of Varenicline CDS revision, Study 1095 (Flexible Quit), 11 February 2011.

71. 2.5 Clinical Overview in Support of Varenicline CDS (Subjects with Stable Schizophrenia or Schizoaffective Disorder), 12 August 2011.

72. 2.5 Clinical Overview in Support of Varenicline CDS (PK properties, use in Pediatric Patients), 6 Sept 2011

73. 2.5 Clinical Overview for Changes to the Varenicline Core Data Sheet- Cardiovascular Events, December 2011

74. Varenicline: 2012: 2.5 Clinical Overview (Non-renewal): for CDS: CV meta-analysis

75. 2012 Varenicline Clinical Overview to Support Medical Changes to the CDS for CV and A3051122

76. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Revisions Based on Study A3051139 (Re-treatment), June 2013.

77. Clinical Overview in Support of Changes to the Varenicline Core Data Sheet Regarding Varenicline and Alcohol Ingestion - August 2013.

78. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition.

79. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Revisions Based on the Addition of Adverse Drug Reactions frequencies, August 2013.

80. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Revisions Based on Study A3051075, June 2014.

81. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Revisions regarding Neuropsychiatric events, November 2014.

82. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Regarding Seizures, November 2014.

83. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Revisions Regarding Ingestion of Alcohol with Varenicline, November 2014.

84. Clinical Overview in Support of Varenicline CDS Revisions Based on Study A3051123, December 2015.

85. Clinical Overview in Support of Changes to the Varenicline CDS Based on Studies A3051148 and A3051078, December 2016.