ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de vareniclina (como tartrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película de 4 mm x 8 mm

Comprimidos biconvexos, con forma capsular, y de color blanco, grabados con "*Pfizer*" en una cara y "CHX 0.5" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CHAMPIX está indicado en adultos para dejar de fumar.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 1 mg de vareniclina dos veces al día después de una titulación semanal tal y como se lista 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

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. Normalmente, la dosificación con CHAMPIX debe iniciarse 1-2 semanas antes de esta fecha (ver sección 5.1). Los pacientes deben ser tratados con CHAMPIX durante 12 semanas.

En los pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar con éxito, puede considerarse un tratamiento adicional de 12 semanas con CHAMPIX a una dosis de 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la abstinencia (ver sección 5.1).

En el caso de los pacientes que no puedan o no estén dispuestos a dejar de fumar de forma abrupta, debe considerarse una estrategia de abandono gradual del tabaco con CHAMPIX. Los pacientes deben reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho periodo de tratamiento. A continuación, los pacientes deben seguir tomando CHAMPIX durante otras 12 semanas durante un total de 24 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

A algunos pacientes que estén motivados para dejar de fumar y no lo hayan conseguido durante un tratamiento anterior con CHAMPIX, o que hayan sufrido una recaída después del tratamiento, puede resultarles beneficioso otro intento con CHAMPIX (ver sección 5.1).

En aquellos pacientes que no puedan tolerar las reacciones adversas de CHAMPIX, se debe reducir la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

En la terapia de deshabituación tabáquica, el riesgo de recaída es elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. Se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes con un riesgo elevado de recaída (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Dado que estos pacientes tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, los médicos deben considerar el estado renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve (aclaramiento de creatinina estimado > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min) a moderada (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada que sufran reacciones adversas no tolerables, puede reducirse la dosis a 1 mg una vez al día.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min), la dosis recomendada de CHAMPIX es 1 mg una vez al día. La dosis debe iniciarse con 0,5 mg una vez al día durante los tres primeros días y ser aumentada a 1 mg una vez al día. En base a la limitada experiencia clínica con CHAMPIX en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

CHAMPIX se administra por vía oral y los comprimidos deben tragarse enteros con agua. CHAMPIX puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efecto de deshabituación tabáquica

Los cambios fisiológicos producidos como resultado de la deshabituación tabáquica, con o sin el tratamiento con CHAMPIX, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, haciendo necesario un ajuste de dosis (como ejemplos se incluyen teofilina, warfarina e insulina). Como el tabaquismo induce el CYP1A2, la deshabituación tabáquica puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos del CYP1A2.

Síntomas neuropsiquiátricos

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de alteraciones del comportamiento o de la forma de pensar, ansiedad, psicosis, cambios de humor, comportamiento agresivo, depresión, ideación y comportamiento suicida e intento de suicidio en pacientes sometidos a deshabituación tabáquica con CHAMPIX.

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo para comparar el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico en tratamiento para dejar de fumar con vareniclina, bupropión, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) o placebo. La variable primaria de seguridad fue una combinación de los acontecimientos adversos neuropsiquiátricos que se han notificado durante el periodo poscomercialización.

El uso de vareniclina en pacientes con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos graves según la variable primaria compuesta de seguridad en comparación con el placebo (ver sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas** - *Estudio en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico*).

El estado depresivo incluyendo, con rara frecuencia, ideación suicida e intento de suicidio, puede ser un síntoma de la retirada de la nicotina.

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves en pacientes que intentan dejar de fumar con o sin tratamiento. Si se presentan síntomas neuropsiquiátricos graves durante el tratamiento con vareniclina, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con vareniclina inmediatamente y ponerse en contacto con un profesional sanitario para una nueva evaluación del tratamiento.

Antecedentes de trastornos psiquiátricos
La deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento farmacológico, se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes (por ejemplo, depresión).

Los estudios de deshabituación tabáquica con CHAMPIX han proporcionado datos en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos (ver sección 5.1).

En un ensayo de deshabituación tabáquica, se notificaron acontecimientos adversos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos en comparación con aquellos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, independientemente del tratamiento (ver sección 5.1).

Se debe tratar con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica y se les deben dar advertencias adecuadas.

Convulsiones

Durante los ensayos clínicos y el periodo post-comercialización se han notificado convulsiones en pacientes con y sin antecedentes de convulsiones, tratados con CHAMPIX. CHAMPIX debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otras afecciones que puedan dar lugar a una disminución del umbral convulsivo.

Interrupción del tratamiento

Al final del tratamiento, la interrupción del tratamiento con CHAMPIX se asoció a un aumento en la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes. El médico debe informar al paciente en consecuencia y comentar o considerar la necesidad de reducir la dosis.

Acontecimientos cardiovasculares

Se debe indicar a los pacientes, en tratamiento con CHAMPIX, que informen a su médico de cualquier síntoma cardiovascular nuevo o de su empeoramiento y que si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o ictus soliciten atención médica inmediata (ver sección 5.1).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema en pacientes tratados con vareniclina. Los signos clínicos incluyeron hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Se notificaron, de forma rara, casos de angioedema potencialmente mortales que necesitaron atención médica urgente debido a compromiso respiratorio. Los pacientes que presenten estos síntomas deben interrumpir el tratamiento con vareniclina y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

Reacciones cutáneas

Durante el periodo post-comercialización, también se han notificado de forma rara, casos de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes que toman vareniclina. Como estas reacciones cutáneas pueden ser potencialmente mortales, los pacientes deben interrumpir el tratamiento a la primera señal de erupción o reacción cutánea y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

Información de excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basándose en las características de vareniclina y en la experiencia clínica hasta la fecha, CHAMPIX no tiene ninguna interacción con otros medicamentos que sea clínicamente significativa. No se recomienda ningún ajuste de dosis de CHAMPIX ni de los medicamentos administrados concomitantemente que se listan a continuación.

Los estudios *in vitro* indican que no es probable que vareniclina modifique la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Más aún, como el metabolismo de vareniclina supone menos del 10% de su aclaramiento es poco probable que los principios activos que afectan al sistema del citocromo P450, alteren la farmacocinética de vareniclina (ver sección 5.2) y, por tanto, no debería ser necesario un ajuste de la dosis de CHAMPIX.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las proteínas renales humanas transportadoras a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que los principios activos que se eliminan por secreción renal (por ejemplo, metformina – ver a continuación) estén afectados por vareniclina.

Metformina
Vareniclina no afectó la farmacocinética de metformina. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de vareniclina.

Cimetidina
La administración concomitante de cimetidina, con vareniclina incrementó la exposición sistémica de vareniclina en un 29%, debido a la reducción en la eliminación renal de vareniclina. En sujetos con la función renal normal o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no se recomienda ningún ajuste de dosis basado en la administración concomitante de cimetidina. En pacientes con insuficiencia renal grave, debe evitarse el uso concomitante de cimetidina y vareniclina.

Digoxina
Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de digoxina.

Warfarina
Vareniclina no alteró la farmacocinética de warfarina. El tiempo de protrombina (INR) no fue afectado por vareniclina. La propia deshabituación tabáquica puede producir cambios en la farmacocinética de warfarina (ver sección 4.4).

Alcohol
No existen datos suficientes sobre cualquier posible interacción entre el alcohol y vareniclina. Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de mayores efectos embriagadores del alcohol en pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

Uso con otras terapias para la deshabituación tabáquica

Bupropión
Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de bupropión.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)
Cuando se administró concomitantemente vareniclina y TSN transdérmico a los fumadores durante 12 días, se observó una disminución estadísticamente significativa del promedio de la presión arterial sistólica (media 2,6 mmHg) medida en el último día 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 administración única de TSN.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de CHAMPIX en combinación con otras terapias distintas para la deshabituación tabáquica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas que indican que vareniclina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal (ver sección 5.1).

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vareniclina durante el embarazo (ver sección 5.1).

Lactancia

Se desconoce si vareniclina se excreta en la leche humana. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar el tratamiento con CHAMPIX debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento con CHAMPIX para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos de los efectos de vareniclina sobre la fertilidad.
Los datos preclínicos han revelado que no existe riesgo para los humanos en base a los estudios de fertilidad estándar en machos y hembras de rata (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CHAMPIX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. CHAMPIX puede producir mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento transitoria y, por tanto, puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Deberá indicarse a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria compleja o realicen actividades potencialmente

peligrosas hasta que conozcan si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La deshabituación tabáquica, ya sea con o sin tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han descrito disforia o depresión; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultades para concentrarse; inquietud; disminución en el ritmo cardíaco; aumento del apetito o aumento del peso corporal en pacientes que intentan dejar de fumar. No se ha intentado, ni en el diseño ni en el análisis de los estudios de CHAMPIX, diferenciar entre las reacciones adversas asociadas al tratamiento con el fármaco en estudio y las que están posiblemente asociadas a la retirada de nicotina. Las reacciones adversas al medicamento se basan en la evaluación de datos extraídos de estudios en fase II-III anteriores a la comercialización y se han actualizado tomando como base los datos agrupados de 18 estudios controlados con placebo anteriores y posteriores a la comercialización, en los que participaron aproximadamente 5.000 pacientes tratados con vareniclina.

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces al día tras un periodo de titulación inicial, el efecto adverso comunicado más frecuentemente fue nauseas (28,6%). En la mayoría de los casos las nauseas se produjeron de forma temprana en el periodo de tratamiento, tuvieron una intensidad de leve a moderada y raramente llevaron a retirada.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla a continuación, se listan todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que con placebo de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y raras (≥1/10.000 a <1/1.000)). Los efectos adversos se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias.

Sistema de clasificación de órganos	**Reacciones Adversas al Fármaco**
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Nasofaringitis
Frecuentes	Bronquitis, sinusitis
Poco frecuentes	Infección fúngica, infección viral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Recuento disminuido de plaquetas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del peso corporal, disminución del apetito, aumento del apetito
Poco frecuentes	Hiperglucemia
Raras	Diabetes mellitus, polidipsia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	Ideación suicida, agresión, reacción de pánico, pensamiento anormal, inquietud, cambios de humor, depresión*, ansiedad*, alucinaciones*, libido aumentada, libido disminuida
Raras	Psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, disforia, bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Somnolencia, mareos, disgeusia
Poco frecuentes	Convulsiones, temblor, letargo, hipoestesia
Raras	Accidente cerebrovascular, hipertonía, disartria, coordinación anormal, hipogeusia, trastorno del ritmo circadiano del sueño
Frecuencia no	Pérdida del conocimiento transitoria

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
conocida	
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Conjuntivitis, dolor ocular
Raras	Escotoma, decoloración escleral, midriasis, fotofobia, miopía, aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, frecuencia cardíaca aumentada
Raras	Fibrilación auricular, depresión del segmento ST del electrocardiograma, amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Aumento en presión arterial, acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos
Poco frecuentes	Inflamación de la vía respiratoria alta, congestión de las vías respiratorias, disfonía, rinitis alérgica, irritación de garganta, congestión de los senos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, rinorrea
Raras	Dolor laríngeo, ronquido
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor dental, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal
Poco frecuentes	Hematoquecia, gastritis, cambios en los hábitos intestinales, eructación, estomatitis aftosa, dolor gingival
Raras	Hematemesis, heces anormales, lengua saburral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Poco frecuentes	Eritema, acné, hiperhidrosis, sudores nocturnos
Raras	Reacciones cutáneas graves, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Poco frecuentes	Espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético
Raras	Rigidez de articulaciones, costocondritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Polaquiuria, nicturia
Raras	Glucosuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Menorragia
Raras	Secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor de pecho, fatiga
Poco frecuentes	Molestias de pecho, enfermedad de tipo gripal, pirexia, astenia, malestar
Raras	Sensación de frío, quiste
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Raras	Análisis de semen anormal, proteína C reactiva aumentada, calcio en sangre disminuido
* Frecuencias estimadas en un estudio post-comercialización, observacional de cohortes	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se describió ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

En caso de sobredosis, se deben instituir las medidas de apoyo estándares según las necesidades.

En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal se ha demostrado que vareniclina es dializable (ver sección 5.2). Sin embargo, no hay ninguna experiencia en diálisis después de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos del sistema nervioso central; Fármacos usados en desórdenes adictivos; Fármacos usados en la dependencia a nicotina, código ATC: N07BA03

Mecanismo de acción

Vareniclina, se une con una afinidad y selectividad alta a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2, donde actúa como un agonista parcial - un compuesto que tiene tanto actividad agonista, con menor eficacia intrínseca que la nicotina, y actividad antagonista en presencia de nicotina.

Los estudios electrofisiológicos *in vitro* y los estudios neuroquímicos in vivo han demostrado que vareniclina se une a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2 y estimula una actividad mediada por el receptor, pero a un nivel significativamente más bajo que la nicotina. La nicotina compite por el mismo punto de unión α4β2 nAChR para el que vareniclina tiene mayor afinidad. Por tanto, vareniclina puede bloquear de forma efectiva la capacidad de la nicotina para activar totalmente los recetores α4β2 y el sistema dopaminérgico mesolímbico, el mecanismo neuronal que sirve de base para el refuerzo y recompensa que se experimenta al fumar. Vareniclina es altamente selectivo y se une más potentemente al subtipo del receptor α4β2 (Ki = 0,15 nM) que a otros receptores nicotínicos comunes (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3.400 nM), o a los receptores no nicotínicos y transportadores (Ki >1 μM, excepto los receptores 5-HT3: Ki = 350 nM).

Efectos farmacodinámicos

La eficacia de CHAMPIX en la deshabituación tabáquica es el resultado de la actividad agonista parcial de vareniclina sobre el receptor nicotínico α4β2 donde su unión produce un efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansia de fumar y abstinencia (actividad agonista), a la vez que produce simultáneamente una reducción de los efectos gratificantes y de refuerzo del fumar al prevenir la unión de nicotina a los receptores α4β2 (actividad antagonista).

Eficacia clínica y seguridad

Las terapias de deshabituación tabáquica tienen más posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que tienen asesoramiento y apoyo adicional.

La eficacia de CHAMPIX en la deshabituación tabáquica se demostró en 3 ensayos clínicos con fumadores crónicos de cigarrillos (≥10 cigarrillos al día). Dos mil seiscientos diecinueve

(2619) pacientes recibieron 1 mg dos veces al día (BID) de CHAMPIX (titulados durante la primera semana), 669 pacientes recibieron 150 mg BID de bupropión (también titulados) y 684 pacientes recibieron placebo.

Estudios clínicos comparativos
Dos ensayos clínicos idénticos doble ciego compararon prospectivamente la eficacia de CHAMPIX (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación prolongada (150 mg dos veces al día) y placebo en la deshabituación tabáquica. En estos estudios de 52 semanas de duración, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas.

La variable primaria de los dos estudios fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W-CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12, confirmado por el monóxido de carbono (CO). La variable primaria de CHAMPIX demostró superioridad estadística comparado con bupropión y placebo.

Tras la fase sin tratamiento de 40 semanas, una variable secundaria clave para ambos estudios fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) en la semana 52. AC se definió como la proporción de todos los sujetos tratados que no fumaron (ni siquiera una calada de un cigarrillo) desde la Semana 9 hasta la Semana 52 y que no tuvieron una medida de CO exhalado de >10 ppm.

Los índices de 4W-CQR (semanas 9 hasta 12), y AC (semanas 9 hasta 52) de los estudios 1 y 2 se incluyen en la siguiente tabla:

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

Los efectos de ansia de fumar, retirada y refuerzo de fumar notificados por los pacientes
En los dos Estudios 1 y 2 durante el tratamiento activo, los síntomas del ansia de fumar y la retirada fueron significativamente reducidos en los pacientes aleatorizados a CHAMPIX comparado con placebo. Además, CHAMPIX redujo significativamente los efectos de refuerzo del fumar, que pueden perpetuar el comportamiento de fumar en pacientes que fuman durante el tratamiento, comparado con placebo. No se midieron los efectos de vareniclina sobre el ansia de fumar, retirada y reforzamiento de fumar durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento.

Estudio del mantenimiento de la abstinencia
El tercer estudio valoró el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con CHAMPIX en el mantenimiento de abstinencia. Los pacientes en este estudio (n=1.927) recibieron CHAMPIX 1 mg dos veces al día durante un periodo de 12 semanas sin enmascaramiento. Los pacientes que dejaron de fumar antes de la Semana 12 después fueron aleatorizados para recibir o bien CHAMPIX (1 mg dos veces al día) o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas para una duración total de estudio de 52 semanas.

La variable primaria del estudio fue el índice de abstinencia continua confirmada por CO desde la semana 13 hasta la semana 24 en la fase doble ciego de tratamiento. Una variable secundaria clave fue el índice de abstinencia continua (AC) de la semana 13 hasta la semana 52.

Este estudio demostró el beneficio de un tratamiento adicional de 12 semanas con CHAMPIX 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la deshabituación tabáquica comparado con placebo; la superioridad frente a placebo en AC se mantuvo hasta la semana 52. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Diferencia (95% IC)	Odds Ratio (95% IC)
AC* semana 13-24	70,6%*	49,8%	20,8% (15,4%-26,2%)	2,47 (1,95-3,15)
AC* semana 13-52	44,0%**	37,1%	6,9% (1,4%-12,5%)	1,35 (1,07-1,70)

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Actualmente se dispone de una experiencia clínica limitada del uso de CHAMPIX en personas de raza negra para determinar su eficacia clínica.

Fecha para dejar de fumar flexible entre las semanas 1 y 5
Se ha evaluado la eficacia y seguridad de vareniclina en fumadores que tuvieron flexibilidad para dejar de fumar entre las semanas 1 y 5 de tratamiento. En este estudio de 24 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas seguido de una fase de seguimiento sin tratamiento de 12 semanas. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas (semana 9-12) fue de 53,9% y 19,4% con vareniclina y placebo, respectivamente (diferencia=34,5%, 95% IC: 27,0% - 42,0%) y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-24 fue del 35,2% (vareniclina) vs 12,7% (placebo) (diferencia=22,5%, 95% IC: 15,8% - 29,1%). A los pacientes que no deseaban o no eran capaces de establecer una fecha para dejar de fumar entre las semanas 1 a 2, se les puede ofrecer que inicien el tratamiento y que posteriormente escojan su propia fecha para dejar de fumar en las 5 primeras semanas.

Estudio en sujetos sometidos a un nuevo tratamiento con CHAMPIX
CHAMPIX se evaluó en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 494 pacientes que habían realizado un intento anterior por dejar de fumar con CHAMPIX y no lo consiguieron o sufrieron una recaída después del tratamiento. No se incluyó a los sujetos que presentaron un acontecimiento adverso de interés durante el tratamiento anterior. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n = 249) o placebo (n = 245) durante 12 semanas de tratamiento, y se les sometió a un seguimiento de hasta 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes incluidos en este estudio habían tomado CHAMPIX en un intento por dejar de fumar en el pasado (durante un periodo total de tratamiento de dos semanas como mínimo) al menos tres meses antes de la incorporación al estudio, y llevaban fumando al menos cuatro semanas.

Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa de abstinencia confirmada por CO superior desde la semana 9 hasta la 12 y desde la semana 9 hasta la 52 en comparación con los sujetos tratados con placebo. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds ratio (IC 95%), valor p
AC* sem. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34-11,55), p < 0,0001
AC* sem. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97-20,41), p < 0,0001

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Estrategia gradual hacia el abandono del tabaco
Se ha evaluado CHAMPIX en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en 1.510 sujetos que no podían o no estaban dispuestos a dejar de fumar en un plazo de cuatro semanas, pero que estaban dispuestos a reducir gradualmente el consumo de tabaco durante un periodo de 12 semanas antes de dejarlo. Se aleatorizó a los sujetos para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas, y se les realizó un seguimiento posterior al tratamiento hasta la semana 52. Se indicó a los sujetos que debían reducir el número de cigarrillos fumados como mínimo en un 50% en las cuatro primeras semanas de tratamiento y, a continuación, reducirlo en otro 50% desde la semana cuatro hasta la semana ocho de tratamiento, con

el objetivo de alcanzar la abstinencia completa a las 12 semanas. Tras la fase de reducción inicial de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una Tasa de Abstinencia Continua significativamente superior a la de los sujetos tratados con placebo; los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds ratio (IC 95%), 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

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

El perfil de seguridad de CHAMPIX en este estudio fue consistente con el de los estudios anteriores a la comercialización.

Pacientes con enfermedad cardiovascular
Se ha evaluado CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con enfermedad cardiovascular estable (distinta, o añadida a, hipertensión) que habían sido diagnosticados durante más de 2 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n=353) o placebo (n=350) durante 12 semanas y posteriormente fueron controlados durante las 40 semanas posteriores al tratamiento. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas fue de 47,3% y 14,3% con vareniclina y placebo, respectivamente y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-52 fue del 19,8% (vareniclina) vs 7,4% (placebo).

Las muertes y acontecimientos cardiovasculares graves fueron adjudicados por un comité ciego. Los siguientes acontecimientos adjudicados se produjeron con una frecuencia ≥ 1% en cualquier grupo de tratamiento durante la terapia (o en el periodo de 30 días tras el tratamiento): infarto de miocardio no mortal (1,1% frente a 0,3% con CHAMPIX y placebo, respectivamente), y hospitalización por angina de pecho (0,6% frente a 1,1%). Durante el seguimiento sin tratamiento hasta la semana 52, se incluyeron entre los acontecimientos adjudicados la necesidad de revascularización coronaria (2,0% frente a 0,6%), hospitalización por angina de pecho (1,7% frente a 1,1%), y nuevo diagnostico de enfermedad vascular periférica (EVP) o admisión por un procedimiento de EVP (1,4% frente a 0,6%). Algunos de los pacientes que requirieron revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del tratamiento del infarto de miocardio no mortal y de la hospitalización por angina. Se produjo muerte cerebrovascular en un 0,3% de los pacientes del grupo de CHAMPIX y en un 0,6% de los pacientes del grupo placebo durante el periodo de 52 semanas del estudio.

Un metanálisis de 15 ensayos clínicos de ≥ 12 semanas de duración del tratamiento, incluyendo 7.002 pacientes (4.190 con CHAMPIX, 2.812 con placebo), se llevó a cabo para evaluar sistemáticamente la seguridad cardiovascular de CHAMPIX. El estudio en pacientes con una enfermedad cardiovascular estable descrito anteriormente se incluyó en el metanálisis.

El análisis de la seguridad cardiovascular clave incluía la aparición y la distribución temporal de una variable compuesta de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definidos como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Estos acontecimientos incluidos en la variable fueron asignados por un comité independiente y ciego. En general, se produjo un pequeño número de MACE durante el tratamiento en los ensayos incluidos en el metanálisis (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Además, se produjo un número pequeño de MACE en un plazo de 30 días después del tratamiento (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

El metanálisis mostró que la exposición a CHAMPIX ocasionó un cociente de riesgo (HR) de MACE de 2,83 (intervalo de confianza de 95% desde 0,76 hasta 10,55, p=0,12) para los pacientes durante el tratamiento y 1,95 (intervalo de confianza de 95% desde 0,79 hasta 4,82, p=0,15) para los pacientes durante un plazo de 30 días después del tratamiento. Estos datos equivalen a un aumento estimado de 6,5 acontecimientos MACE y 6,3 acontecimientos MACE por 1.000 pacientes-año de exposición. El

cociente de riesgo (HR) de MACE fue superior en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular adicionales aparte del tabaquismo en comparación con los pacientes sin ningún factor de riesgo cardiovascular aparte del tabaquismo. Hubo tasas similares de mortalidad por todas las causas (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) y mortalidad por causa cardiovascular (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) en los grupos de CHAMPIX en comparación con los grupos de placebo del metanálisis.

Estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico
La seguridad cardiovascular de CHAMPIX se evaluó en el estudio en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (estudio original; ver sección 5.1 - *Seguridad neuropsiquiátrica*) y en su fase de extensión sin tratamiento, el estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular, que incluyó a 4.595 de los 6.293 pacientes que completaron el estudio original (N = 8.058) y se les sometió a un seguimiento hasta la semana 52. De todos los pacientes tratados en el estudio original, 1.749 (21,7%) tuvieron un riesgo cardiovascular medio y 644 (8,0%) tuvieron un riesgo cardiovascular alto, según la puntuación de Framingham.

La variable cardiovascular principal fue el tiempo hasta la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definido como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal durante el tratamiento. Las muertes y acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité independiente y ciego.

La siguiente tabla muestra la incidencia de MACE y los cocientes de riesgo vs placebo para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento, y los valores acumulados para el tratamiento más un periodo de 30 días y hasta el final del estudio.

	CHAMPIX N = 2016	**Bupropión N = 2006**	**TSN N = 2022**	**Placebo N = 2014**
Durante el tratamiento				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% CI) vs placebo*	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Durante el tratamiento más un periodo de 30 días				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo*	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Hasta el final del estudio				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo*	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

El uso de CHAMPIX, bupropión y TSN no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares en los fumadores tratados durante un periodo de hasta 12 semanas y sometidos a un seguimiento de hasta 1 año en comparación con placebo, aunque debido al número relativamente bajo de acontecimientos en general, no se puede descartar por completo una asociación.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada
Se demostró la seguridad y eficacia de CHAMPIX (1 mg dos veces al día) para la deshabituación tabáquica en pacientes con EPOC de leve a moderada en un ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. En este estudio de 52 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante

12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas. La variable primaria de este estudio fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12 y una variable secundaria clave fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) desde la semana 9 hasta la semana 52. El perfil de seguridad de vareniclina fue comparable al notificado en otros ensayos clínicos en población general, incluyendo la seguridad pulmonar.

En la tabla siguiente se muestran los resultados del 4W CQR (desde la semana 9 a la 12) y la tasa de AC (desde la semana 9 hasta la 52):

	4W CQR	**AC Sem. 9-52**
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Estudio en sujetos con historia clínica de trastorno depresivo mayor
Se confirmó la eficacia de vareniclina en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 525 sujetos con antecedentes de trastorno depresivo mayor en los dos últimos años o que se mantenían estables bajo tratamiento. Las tasas de abstinencia en esta población fueron similares a las registradas en la población general. La tasa de abstinencia continua entre las semanas 9 y 12 fue del 35,9% en el grupo que recibió vareniclina frente al 15,6 % en el grupo placebo (Odds Ratio 3,35 (95% IC 2,16-5,21)) y entre las semanas 9 y 52 fue del 20,3% frente al 10,4% respectivamente (Odds Ratio 2,36 (95% IC 1,40-3,98)).

Los acontecimientos adversos más frecuentes (≥ 10%) en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (27,0% frente al 10,4% con el placebo), cefalea (16,8% frente al 11,2%), sueños anormales (11,3% frente al 8,2%), insomnio (10,9% frente al 4,8%) e irritabilidad (10,9% frente al 8,2%). Las escalas psiquiátricas no mostraron ninguna diferencia entre el grupo que recibió vareniclina y el que recibió placebo, ni ningún empeoramiento global de la depresión, u otros síntomas psiquiátricos durante el estudio, en ninguno de los grupos de tratamiento.

Estudio en sujetos con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo
Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de vareniclina en un estudio doble ciego en 128 fumadores con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo, que recibían medicación antipsicótica, que fueron aleatorizados para recibir 2:1 vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas con una fase de seguimiento de 12-semanas sin medicación.

Los efectos adversos más frecuentes en los sujetos que recibían vareniclina fueron náuseas (23,8% vs. 14,0% con placebo), cefalea (10,7% vs. 18,6% con placebo) y vómitos (10,7% vs. 9,3% con placebo). Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos notificados, el insomnio era el único que se notificó en ambos grupos de tratamiento en ≥ 5% de los sujetos con una incidencia mayor en el grupo de vareniclina que en el grupo de placebo (9,5% vs. 4,7%).

En general, no hubo empeoramiento de la esquizofrenia en ninguno de los grupos de tratamiento determinado por las escalas psiquiátricas y no se produjeron cambios generales en los signos extra-piramidales. Una mayor proporción de sujetos notificó ideación o comportamiento suicida antes de la inclusión en estudio (antecedentes) y al final del periodo de tratamiento (en Días 33 a 85 tras la última dosis del tratamiento) en el grupo de vareniclina comparado con el grupo de placebo. Durante el periodo de tratamiento, la incidencia de acontecimientos relacionados con suicidio fue similar entre los sujetos del grupo tratado con vareniclina y los sujetos del grupo tratado con placebo (11 vs. 9,3 %, respectivamente). El porcentaje de sujetos con acontecimientos relacionados con suicidio durante la fase de tratamiento comparado con la fase post-tratamiento fue similar en el grupo de vareniclina, mientras que en el grupo de placebo el porcentaje fue menor en la fase post-tratamiento. Aunque no hubo suicidios, si se produjo un intento de suicidio en un sujeto tratado con vareniclina cuyos antecedentes incluían varios intentos similares. Los datos de este único estudio de deshabituación

tabáquica son limitados y no son suficientes para extraer conclusiones definitivas respecto a la seguridad en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Estudio de seguridad neuropsiquiátric en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico:
Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo que incluyó a sujetos con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N = 4074) y sujetos sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N = 3984). Sujetos entre 18 y 75 años de edad que fumaban 10 o más cigarrillos al día se aleatorizaron en una proporción 1:1:1:1 para recibir tratamiento con 1 mg de vareniclina dos veces al día, 150 mg de bupropión de liberación prolongada dos veces al día, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) con 21 mg / día y reducción progresiva o placebo durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, seguidas por otras 12 semanas postratamiento.

La variable primaria de seguridad fue una combinación de los siguientes acontecimientos adversos neuropsiquiátricos (NPS): manifestaciones de ansiedad graves, depresión, sensación anormal, u hostilidad o manifestaciones de agitación moderadas o graves, agresividad, trastorno delirante, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio consumado.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte no psiquiátrica**.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte no psiquiátrica N = 3984			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Número de pacientes tratados	990	989	1006	999
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AA, acontecimiento adverso; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Los índices de los eventos según la variable compuesta fueron bajos en todos los grupos de tratamiento y fueron similares o inferiores para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. El uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte no psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % fueron menores que cero o incluyeron el cero).

El porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) 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 no psiquiátrica N = 3984			
	Vareniclina **N = 990** **n (%)**	**Bupropión** **N = 989** **n (%)**	**TSN** **N = 1006** **n (%)**	**Placebo** **N = 999** **n (%)**
Durante el tratamiento				
Número evaluado	988	983	996	995
Comportamiento 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				
Número evaluado	807	816	800	805
Comportamiento 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)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo un suicidio consumado, que se produjo durante el tratamiento en un sujeto de la cohorte no psiquiátrica tratado con placebo.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte psiquiátrica**. También se muestran los componentes individuales de la variable.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte psiquiátrica N = 4074			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Número de pacientes tratados	1026	1017	1016	1015
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Componentes de la variable primaria de los AA NPS n (%):	5 (0,5)	4 (0,4)		
Ansiedad[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresión[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
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 (0,8)
Trastornos delirantes[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0

	Cohorte psiquiátrica N = 4074			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
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 consumado[b]			0	0
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AA, acontecimiento adverso; [a]grado = AA de intensidad grave; [b]grado = AA de intensidad moderada y grave; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo más eventos notificados en pacientes de la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento comparado con la cohorte no psiquiátrica, y la incidencia de eventos según la variable compuesta fue mayor para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. Sin embargo, el uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % incluyeron el cero).

En la cohorte psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) 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 (%)**	**TSN** **N = 1016** **n (%)**	**Placebo** **N = 1015** **n (%)**
Durante el tratamiento				
Número evaluado	1017	1012	1006	1006
Comportamiento 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				
Número evaluado	833	836	824	791
Comportamiento 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)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

No se notificó ningún suicidio consumado en la cohorte psiquiátrica.

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en sujetos tratados con vareniclina en este estudio fueron similares a los observados en los estudios previos a la comercialización.

En ambas cohortes, los sujetos tratados con vareniclina mostraron una superioridad estadística de abstinencia confirmada por CO desde la semana 9 hasta la semana 12 y desde la semana 9 hasta la semana 24 comparado con sujetos tratados con bupropión, parches de nicotina y placebo (ver siguiente tabla).

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

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

AC = índice de abstinencia continua; IC = intervalo de confianza; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Metanálisis y estudios observacionales de seguridad neuropsiquiátrica:
Los análisis de los datos de ensayos clínicos no han mostrado evidencias de un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves con vareniclina en comparación con placebo. Además, los estudios observacionales independientes no han respaldado un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes a los que se les prescribió terapia sustitutiva con nicotina (TSN) o bupropión.

Interrupción de tratamiento
La tasa de interrupción de tratamiento por las reacciones adversas fue el 11,4% para vareniclina comparado con el 9,7% para placebo. En este grupo, las tasas de interrupción de tratamiento para las reacciones más frecuentes en los pacientes tratados con vareniclina fueron tal y como se enumeran a continuación: náuseas (2,7% frente a 0,6% para placebo), cefalea (0,6% frente a 1,0% para placebo), insomnio (1,3% frente a 1,2% para placebo) y sueños anormales (0,2% frente a 0,2% para placebo).

Análisis de ensayos clínicos:

Se realizó un metanálisis de 5 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, incluyendo 1.907 pacientes (1.130 con vareniclina, 777 con placebo), para evaluar la ideación y el comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS). Este metanálisis incluía un ensayo (N = 127) en pacientes con antecedentes de esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos, y otro ensayo (N = 525) en pacientes con antecedentes de depresión. Los resultados no mostraron ningún aumento en la incidencia de ideación y/o comportamiento suicida en pacientes

tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, tal como se puede observar en la siguiente tabla. De los 55 pacientes que comunicaron ideación o comportamiento suicida, 48 (24 con vareniclina, 24 con placebo) procedían de dos ensayos que incluían pacientes con antecedentes de esquizofrenia/trastornos esquizoafectivos, o de depresión. Pocos pacientes comunicaron estos acontecimientos en los otros tres ensayos (4 con vareniclina, 3 con placebo).

Número de pacientes y cociente de riesgo para ideación y/o comportamiento suicida comunicado respecto a C-SSRS a partir de un metanálisis de 5 ensayos clínicos que comparaban vareniclina y placebo:

	Vareniclina (N = 1.130)	**Placebo** (N = 777)
Pacientes con ideación y/o comportamiento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Años-paciente de exposición	325	217
Cociente de riesgo # (RR; IC 95%)	0,79 (0,46, 1,36)	

* De estos, un paciente de cada grupo de tratamiento comunicó comportamiento suicida
** Pacientes con acontecimientos hasta 30 días después del tratamiento; % no ponderado por el estudio
# RR de las tasas de incidencia por 100 años-paciente

Se realizó un metanálisis de 18 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina. Estos ensayos incluían los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizaban la escala C-SSRS, y un total de 8.521 pacientes (5.072 con vareniclina, 3.449 con placebo), algunos de los cuales sufrían trastornos psiquiátricos. Los resultados mostraron una incidencia similar de los efectos adversos neuropsiquiátricos combinados, aparte de los trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un cociente de riesgo (RR) de 1,01 (IC 95%: 0,89-1,15). Los datos agrupados procedentes de estos 18 ensayos muestran una tasa de incidencia similar de las diferentes categorías de acontecimientos psiquiátricos en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La siguiente tabla describe las categorías notificadas con mayor frecuencia (≥ 1%) de acontecimientos adversos relativos a la seguridad psiquiátrica aparte de los trastornos y las alteraciones del sueño.

Acontecimientos adversos psiquiátricos que ocurrieron en ≥ 1% de los pacientes según los datos agrupados de 18 ensayos clínicos:

	Vareniclina (N = 5.072)	**Placebo** (N = 3.449)
Trastornos y síntomas de ansiedad	253 (5,0)	206 (6,0)
Trastornos y alteraciones por estado de ánimo deprimido	179 (3,5)	108 (3,1)
Trastornos y alteraciones del estado de ánimo NCOC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCOC = No clasificados bajo otro concepto
Los recuentos (porcentajes) corresponden al número de pacientes que han comunicado el acontecimiento.

Estudios observacionales

Cuatro estudios observacionales, cada uno de ellos con un número de 10.000 a 30.000 usuarios de vareniclina en los análisis ajustados, compararon el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves, incluida la hospitalización neuropsiquiátrica y la autoagresión tanto mortal como no mortal, en pacientes tratados con vareniclina respecto a pacientes a los que se había prescrito TSN o bupropión. Todos los estudios fueron estudios retrospectivos de cohortes donde se incluían pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios empleaban métodos estadísticos para controlar los factores de confusión, incluida la prescripción preferencial de vareniclina a pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de confusión residual.

Dos de los estudios no detectaron ninguna diferencia en el riesgo de hospitalización neuropsiquiátrica entre los usuarios de vareniclina y los de parches de nicotina (cociente de riesgo [HR] de 1,14;

intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,56-2,34 en el primer estudio y 0,76; IC 95%: 0,40-1,46 en el segundo estudio). La capacidad para detectar diferencias en estos dos estudios era limitada. El tercer estudio no notificó ninguna diferencia en el riesgo de acontecimientos adversos psiquiátricos diagnosticados durante una visita al servicio de urgencias o un ingreso en el hospital entre los usuarios de vareniclina y los de bupropión (HR 0,85; IC 95%: 0,55-1,30). Según los informes poscomercialización, el bupropión podría estar asociado con efectos adversos neuropsiquiátricos.

El cuarto estudio no demostró ninguna evidencia de mayor riesgo de autoagresión tanto mortal como no mortal (HR de 0,88; IC 95%: 0,52-1,49) en pacientes a los que se recetó vareniclina en comparación con los pacientes a los que se recetó TSN. La incidencia de suicidio detectado fue rara durante los tres meses después de que los pacientes iniciaran cualquier tratamiento con fármacos (dos casos en 31.260 usuarios de vareniclina y seis casos en 81.545 usuarios de TSN).

Estudio de cohortes de mujeres embarazadas

Un estudio de cohortes poblacional comparó recién nacidos expuestos a CHAMPIX en el útero (N = 335) con recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo (N = 78.412) y recién nacidos de madres no fumadoras (N = 806.438). En este estudio, los recién nacidos expuestos a CHAMPIX en el útero en comparación con los recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo tuvieron tasas más bajas de malformaciones congénitas (3,6% vs 4,3%), muerte fetal (0,3% vs 0,5%), parto prematuro (7,5% vs 7,9%), tamaño pequeño para la edad gestacional (12,5% vs 17,1%) y ruptura prematura de membranas (3,6% vs 5,4%).

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de vareniclina se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en 312 pacientes de 12 a 19 años, que fumaban un promedio de al menos 5 cigarrillos al día durante los 30 días anteriores a la inclusión, y que tuvieron una puntuación de al menos 4 en el test de Fagerström de dependencia de la nicotina. Los pacientes fueron estratificados por edad (12-16 años y 17-19 años) y por peso corporal (≤ 55 kg y > 55 kg). Después de una titulación de dos semanas, los pacientes aleatorizados a vareniclina con un peso corporal > 55 kg recibieron 1 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis baja), mientras que los pacientes con un peso corporal ≤ 55 kg recibieron 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg una vez al día (grupo de dosis baja). Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de un período sin tratamiento de 40 semanas, junto con asesoramiento apropiado para su edad durante todo el estudio.

La siguiente tabla del estudio pediátrico anterior muestra una comparación de las tasas de abstinencia continua (AC) de las semanas 9 a 12, confirmadas con la prueba de cotinina en orina, para el conjunto completo de análisis de la población general del estudio y la población de 12 a 17 años.

Tasas de AC 9-12 (%)	**General n/N (%)**	**12 a 17 años n/N (%)**
Dosis alta de vareniclina	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Dosis baja de vareniclina	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Comparaciones entre tratamientos	**Odds ratio en las tasas de AC 9-12 (IC 95 %) [valor p]**	
Dosis alta de vareniclina *vs.* placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Dosis baja de vareniclina *vs.* placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

** Este valor p no se considera estadísticamente significativo. Las pruebas estadísticas preespecificadas dejaron de realizarse después de que la comparación del tratamiento con dosis altas de vareniclina vs placebo en el estudio general no alcanzara significación estadística.*

IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos aleatorizados; n = número de sujetos que, en cada visita de las semanas 9 a 12 (inclusive), notificaron que no fumaban ni usaban otros productos con nicotina desde la última visita del estudio/último contacto (en el inventario de uso de nicotina) y para los que en todas estas visitas se confirmó que habían dejado de fumar según la prueba de cotinina en orina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de vareniclina ocurren generalmente a las 3-4 horas después de la administración. Después de la administración de dosis múltiples orales a voluntarios sanos, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario a los 4 días. La absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis.

Distribución

Vareniclina se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro. El volumen aparente de distribución llega a los 415 litros (% CV = 50) en estado estacionario. La unión de vareniclina a proteína plasmática es baja (≤ 20%) e independiente tanto de la edad como de la función renal. En roedores, vareniclina atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

Biotransformación

Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos. Los metabolitos menores en orina incluyen N-carbamoilglucuronido de vareniclina e hidroxivareniclina. En circulación, vareniclina supone un 91% de los productos relacionados. Los metabolitos circulantes menores incluyen N-carbamoilglucuronido de vareniclina y n-glucosilvareniclina.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las enzimas del citocromo P450 (IC50>6.400 ng/ml). Las enzimas P450 estudiadas fueron: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. En hepatocitos humanos in vitro, vareniclina ha demostrado no inducir la actividad de los enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. Por tanto, es poco probable que vareniclina modifique la farmacocinética de aquellos compuestos que se metabolizan principalmente a través de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La semivida de eliminación de vareniclina es de aproximadamente 24 horas. La eliminación renal de vareniclina se produce principalmente por la filtración glomerular junto con secreción tubular activa a través del transportador catiónico orgánico, OCT2 (ver sección 4.5).

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vareniclina debidas a la edad, raza, sexo, condición de fumador, o uso de medicamentos concomitantes, tal y como se demuestra en los estudios farmacocinéticos específicos y en los análisis farmacocinéticos en poblaciones.

Insuficiencia hepática
Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de vareniclina no debe estar afectada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de vareniclina se mantuvo inalterada en los sujetos con insuficiencia renal leve (eliminación creatinina estimada > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal

moderada (eliminación creatinina estimada ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min), la exposición a vareniclina aumentó 1,5 veces comparada con los sujetos con una función renal normal (eliminación creatinina estimada > 80 ml/min). En los sujetos con insuficiencia renal grave (eliminación creatinina estimada < 30 ml/min), la exposición de vareniclina aumentó 2,1 veces. En los sujetos con enfermedad renal de estadio terminal (ESRD), vareniclina fue eliminado eficazmente mediante hemodiálisis (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada
La farmacocinética de vareniclina en pacientes ancianos con función renal normal (65-75 años) es similar a la de adultos más jóvenes (ver sección 4.2). Para pacientes con la función renal reducida ver sección 4.2.

Población pediátrica
Se han estudiado dosis únicas y múltiples de vareniclina, que eran dosis aproximadamente proporcionales en el rango de dosis estudiado entre 0,5 a 2 mg al día, en pacientes pediátricos de 12 a 17 años (inclusive). Se evaluó la exposición sistémica en el estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal > 55 kg, mediante el AUC(0-24), que era comparable al observado con las mismas dosis en población adulta. Cuando se administró 0,5 mg dos veces al día la exposición a vareniclina en estado estacionario era, en promedio, superior (en apropiadamente un 40%) en pacientes adolescentes con un peso corporal ≤ 55 en comparación a la observada en población adulta. No se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 4.2 y 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embriofetal. En ratas macho tratadas durante 2 años con vareniclina, hubo un aumento en la incidencia de hibernomas (tumor de grasa parda) relacionado con la dosis. En las camadas de ratas preñadas que recibieron vareniclina hubo una reducción de la fertilidad y aumentos en la respuesta por sobresalto auditivo (ver sección 4.6). Estos efectos se observaron solo a niveles de exposición considerados como un exceso suficiente de la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Los datos preclínicos indican que vareniclina tiene propiedades de refuerzo aunque con menor potencia que la nicotina. En los estudios clínicos en humanos, vareniclina evidenció un bajo potencial de abuso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de Titanio (E171)
Macrogol 400
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frascos: 2 años.
Blísteres: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blísteres: Conservar por debajo de 30°C
Frasco de HDPE: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases para el mantenimiento

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 28 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 56 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno y un sello de inducción de lámina de aluminio/polietileno que contiene 56 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/001
EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización*:* 26/septiembre/2006
Fecha de la última revalidación*:* 29/junio/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película de 5 mm x 10 mm

Comprimidos biconvexos, con forma capsular, y de color azul claro, grabados con "*Pfizer*" en una cara y "CHX 1.0" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CHAMPIX está indicado en adultos para dejar de fumar.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 1 mg de vareniclina dos veces al día después de una titulación semanal tal y como se lista 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

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. Normalmente, la dosificación con CHAMPIX debe iniciarse 1-2 semanas antes de esta fecha (ver sección 5.1). Los pacientes deben ser tratados con CHAMPIX durante 12 semanas.

En los pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar con éxito, puede considerarse un tratamiento adicional de 12 semanas con CHAMPIX a una dosis de 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la abstinencia (ver sección 5.1).

En el caso de los pacientes que no puedan o no estén dispuestos a dejar de fumar de forma abrupta, debe considerarse una estrategia de abandono gradual del tabaco con CHAMPIX. Los pacientes deben reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho periodo de tratamiento. A continuación, los pacientes deben seguir tomando CHAMPIX durante otras 12 semanas durante un total de 24 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

A algunos pacientes que estén motivados para dejar de fumar y no lo hayan conseguido durante un tratamiento anterior con CHAMPIX, o que hayan sufrido una recaída después del tratamiento, puede resultarles beneficioso otro intento con CHAMPIX (ver sección 5.1).

En aquellos pacientes que no puedan tolerar las reacciones adversas de CHAMPIX, se debe reducir la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

En la terapia de deshabituación tabáquica, el riesgo de recaída es elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. Se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes con un riesgo elevado de recaída (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Dado que estos pacientes tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, los médicos deben considerar el estado renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve (aclaramiento de creatinina estimado > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min) a moderada (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada que sufran reacciones adversas no tolerables, puede reducirse la dosis a 1 mg una vez al día.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min), la dosis recomendada de CHAMPIX es 1 mg una vez al día. La dosis debe iniciarse con 0,5 mg una vez al día durante los tres primeros días y ser aumentada a 1 mg una vez al día. En base a la limitada experiencia clínica con CHAMPIX en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

CHAMPIX se administra por vía oral y los comprimidos deben tragarse enteros con agua. CHAMPIX puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efecto de deshabituación tabáquica

Los cambios fisiológicos producidos como resultado de la deshabituación tabáquica, con o sin el tratamiento con CHAMPIX, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, haciendo necesario un ajuste de dosis (como ejemplos se incluyen teofilina, warfarina e insulina). Como el tabaquismo induce el CYP1A2, la deshabituación tabáquica puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos del CYP1A2.

Síntomas neuropsiquiátricos

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de alteraciones del comportamiento o de la forma de pensar, ansiedad, psicosis, cambios de humor, comportamiento agresivo, depresión, ideación y comportamiento suicida e intento de suicidio en pacientes sometidos a deshabituación tabáquica con CHAMPIX.

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo para comparar el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico en tratamiento para dejar de fumar con vareniclina, bupropión, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) o placebo. La variable primaria de seguridad fue una combinación de los acontecimientos adversos neuropsiquiátricos que se han notificado durante el periodo poscomercialización.

El uso de vareniclina en pacientes con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos graves según la variable primaria compuesta de seguridad en comparación con el placebo (ver sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas** - *Estudio en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico*).

El estado depresivo incluyendo, con rara frecuencia, ideación suicida e intento de suicidio, puede ser un síntoma de la retirada de la nicotina.

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves en pacientes que intentan dejar de fumar con o sin tratamiento. Si se presentan síntomas neuropsiquiátricos graves durante el tratamiento con vareniclina, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con vareniclina inmediatamente y ponerse en contacto con un profesional sanitario para una nueva evaluación del tratamiento.

Antecedentes de trastornos psiquiátricos

La deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento farmacológico, se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes (por ejemplo, depresión).

Los estudios de deshabituación tabáquica con CHAMPIX han proporcionado datos en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos (ver sección 5.1).

En un ensayo de deshabituación tabáquica, se notificaron acontecimientos adversos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos en comparación con aquellos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, independientemente del tratamiento (ver sección 5.1).

Se debe tratar con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica y se les deben dar advertencias adecuadas.

Convulsiones

Durante los ensayos clínicos y el periodo post-comercialización, se han notificado convulsiones en pacientes con y sin antecedentes de convulsiones, tratados con CHAMPIX. CHAMPIX debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otras afecciones que puedan dar lugar a una disminución del umbral convulsivo.

Interrupción del tratamiento

Al final del tratamiento, la interrupción del tratamiento con CHAMPIX se asoció a un aumento en la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes. El médico debe informar al paciente en consecuencia y comentar o considerar la necesidad de reducir la dosis.

Acontecimientos cardiovasculares

Se debe indicar a los pacientes, en tratamiento con CHAMPIX, que informen a su médico de cualquier síntoma cardiovascular nuevo o de su empeoramiento y que si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o ictus soliciten atención médica inmediata (ver sección 5.1).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema en pacientes tratados con vareniclina. Los signos clínicos incluyeron hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Se notificaron, de forma rara, casos de angioedema potencialmente mortales que necesitaron atención médica urgente debido a compromiso respiratorio. Los pacientes que presenten estos síntomas deben interrumpir el tratamiento con vareniclina y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

Información de excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones cutáneas

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado de forma rara, casos de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes que toman vareniclina. Como estas reacciones cutáneas pueden ser potencialmente mortales, los pacientes deben interrumpir el tratamiento a la primera señal de erupción o reacción cutánea y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basándose en las características de vareniclina y en la experiencia clínica hasta la fecha, CHAMPIX no tiene ninguna interacción con otros medicamentos que sea clínicamente significativa. No se recomienda ningún ajuste de dosis de CHAMPIX ni de los medicamentos administrados concomitantemente que se listan a continuación.

Los estudios *in vitro* indican que no es probable que vareniclina modifique la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Más aún, como el metabolismo de vareniclina supone menos del 10% de su aclaramiento es poco probable que los principios activos que afectan al sistema del citocromo P450, alteren la farmacocinética de vareniclina (ver sección 5.2) y, por tanto, no debería ser necesario un ajuste de la dosis de CHAMPIX.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las proteínas renales humanas transportadoras a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que los principios activos que se eliminan por secreción renal (por ejemplo, metformina – ver a continuación) estén afectados por vareniclina.

Metformina
Vareniclina no afectó la farmacocinética de metformina. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de vareniclina.

Cimetidina
La administración concomitante de cimetidina, con vareniclina incrementó la exposición sistémica de vareniclina en un 29%, debido a la reducción en la eliminación renal de vareniclina. En sujetos con la función renal normal o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no se recomienda ningún ajuste de dosis basado en la administración concomitante de cimetidina. En pacientes con insuficiencia renal grave, debe evitarse el uso concomitante de cimetidina y vareniclina.

Digoxina
Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de digoxina.

Warfarina
Vareniclina no alteró la farmacocinética de warfarina. El tiempo de protrombina (INR) no fue afectado por vareniclina. La propia deshabituación tabáquica puede producir cambios en la farmacocinética de warfarina (ver sección 4.4).

Alcohol
No existen datos suficientes sobre cualquier posible interacción entre el alcohol y vareniclina. Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de mayores efectos embriagadores del alcohol en pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

Uso con otras terapias para la deshabituación tabáquica

Bupropión
Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de bupropión.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)
Cuando se administró concomitantemente vareniclina y TSN transdérmico a los fumadores durante 12 días, se observó una disminución estadísticamente significativa del promedio de la presión arterial sistólica (media 2,6 mmHg) medida en el último día 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 administración única de TSN.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de CHAMPIX en combinación con otras terapias distintas para la deshabituación tabáquica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas que indican que vareniclina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal (ver sección 5.1).

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vareniclina durante el embarazo (ver sección 5.1).

Lactancia

Se desconoce si vareniclina se excreta en la leche humana. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar el tratamiento con CHAMPIX debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento con CHAMPIX para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos de los efectos de vareniclina sobre la fertilidad.

Los datos preclínicos han revelado que no existe riesgo para los humanos en base a los estudios de fertilidad estándar en machos y hembras de rata (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CHAMPIX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. CHAMPIX puede producir mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento transitoria y, por tanto, puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Deberá indicarse a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria compleja o realicen actividades potencialmente

peligrosas hasta que conozcan si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La deshabituación tabáquica, ya sea con o sin tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han descrito disforia o depresión; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultades para concentrarse; inquietud; disminución en el ritmo cardíaco; aumento del apetito o aumento del peso corporal en pacientes que intentan dejar de fumar. No se ha intentado, ni en el diseño ni en el análisis de los estudios de CHAMPIX, diferenciar entre las reacciones adversas asociadas al tratamiento con el fármaco en estudio y las que están posiblemente asociadas a la retirada de nicotina. Las reacciones adversas al medicamento se basan en la evaluación de datos extraídos de estudios en fase II-III anteriores a la comercialización y se han actualizado tomando como base los datos agrupados de 18 estudios controlados con placebo anteriores y posteriores a la comercialización, en los que participaron aproximadamente 5.000 pacientes tratados con vareniclina.

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces al día tras un periodo de titulación inicial, el efecto adverso comunicado más frecuentemente fue nauseas (28,6%). En la mayoría de los casos las nauseas se produjeron de forma temprana en el periodo de tratamiento, tuvieron una intensidad de leve a moderada y raramente llevaron a retirada.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla a continuación, se listan todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que con placebo de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y raras (≥1/10.000 a <1/1.000)). Los efectos adversos se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias.

Sistema de clasificación de órganos	**Reacciones Adversas al Fármaco**
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Nasofaringitis
Frecuentes	Bronquitis, sinusitis
Poco frecuentes	Infección fúngica, infección viral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Recuento disminuido de plaquetas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del peso corporal, disminución del apetito, aumento del apetito
Poco frecuentes	Hiperglucemia
Raras	Diabetes mellitus, polidipsia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	Ideación suicida, agresión, reacción de pánico, pensamiento anormal, inquietud, cambios de humor, depresión*, ansiedad*, alucinaciones*, libido aumentada, libido disminuida
Raras	Psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, disforia, bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Somnolencia, mareos, disgeusia
Poco frecuentes	Convulsiones, temblor, letargo, hipoestesia
Raras	Accidente cerebrovascular, hipertonía, disartria, coordinación anormal, hipogeusia, trastorno del ritmo circadiano del sueño
Frecuencia no	Pérdida del conocimiento transitoria

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
conocida	
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Conjuntivitis, dolor ocular
Raras	Escotoma, decoloración escleral, midriasis, fotofobia, miopía, aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, frecuencia cardíaca aumentada
Raras	Fibrilación auricular, depresión del segmento ST del electrocardiograma, amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Aumento en presión arterial, acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos
Poco frecuentes	Inflamación de la vía respiratoria alta, congestión de las vías respiratorias, disfonía, rinitis alérgica, irritación de garganta, congestión de los senos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, rinorrea
Raras	Dolor laríngeo, ronquido
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor dental, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal
Poco frecuentes	Hematoquecia, gastritis, cambios en los hábitos intestinales, eructación, estomatitis aftosa, dolor gingival
Raras	Hematemesis, heces anormales, lengua saburral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Poco frecuentes	Eritema, acné, hiperhidrosis, sudores nocturnos
Raras	Reacciones cutáneas graves, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Poco frecuentes	Espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético
Raras	Rigidez de articulaciones, costocondritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Polaquiuria, nicturia
Raras	Glucosuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Menorragia
Raras	Secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor de pecho, fatiga
Poco frecuentes	Molestias de pecho, enfermedad de tipo gripal, pirexia, astenia, malestar
Raras	Sensación de frío, quiste
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Raras	Análisis de semen anormal, proteína C reactiva aumentada, calcio en sangre disminuido
* Frecuencias estimadas en un estudio post-comercialización, observacional de cohortes	

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se describió ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

En caso de sobredosis, se deben instituir las medidas de apoyo estándares según las necesidades.

En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal se ha demostrado que vareniclina es dializable (ver sección 5.2). Sin embargo, no hay ninguna experiencia en diálisis después de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos del sistema nervioso central; Fármacos usados en desórdenes adictivos; Fármacos usados en la dependencia a nicotina, código ATC: N07BA03

Mecanismo de acción

Vareniclina, se une con una afinidad y selectividad alta a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2, donde actúa como un agonista parcial - un compuesto que tiene tanto actividad agonista, con menor eficacia intrínseca que la nicotina, y actividad antagonista en presencia de nicotina.

Los estudios electrofisiológicos *in vitro* y los estudios neuroquímicos in vivo han demostrado que vareniclina se une a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2 y estimula una actividad mediada por el receptor, pero a un nivel significativamente más bajo que la nicotina. La nicotina compite por el mismo punto de unión α4β2 nAChR para el que vareniclina tiene mayor afinidad. Por tanto, vareniclina puede bloquear de forma efectiva la capacidad de la nicotina para activar totalmente los recetores α4β2 y el sistema dopaminérgico mesolímbico, el mecanismo neuronal que sirve de base para el refuerzo y recompensa que se experimenta al fumar. Vareniclina es altamente selectivo y se une más potentemente al subtipo del receptor α4β2 (Ki = 0,15 nM) que a otros receptores nicotínicos comunes (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3.400 nM), o a los receptores no nicotínicos y transportadores (Ki >1 μM, excepto los receptores 5-HT3: Ki = 350 nM).

Efectos farmacodinámicos

La eficacia de CHAMPIX en la deshabituación tabáquica es el resultado de la actividad agonista parcial de vareniclina sobre el receptor nicotínico α4β2 donde su unión produce un efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansia de fumar y abstinencia (actividad agonista), a la vez que produce simultáneamente una reducción de los efectos gratificantes y de refuerzo del fumar al prevenir la unión de nicotina a los receptores α4β2 (actividad antagonista).

Eficacia clínica y seguridad

Las terapias de deshabituación tabáquica tienen más posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que tienen asesoramiento y apoyo adicional.

La eficacia de CHAMPIX en la deshabituación tabáquica se demostró en 3 ensayos clínicos con fumadores crónicos de cigarrillos (≥10 cigarrillos al día). Dos mil seiscientos diecinueve (2619) pacientes recibieron 1 mg dos veces al día (BID) de CHAMPIX (titulados durante la primera semana),

669 pacientes recibieron 150 mg BID de bupropión (también titulados) y 684 pacientes recibieron placebo.

Estudios clínicos comparativos
Dos ensayos clínicos idénticos doble ciego compararon prospectivamente la eficacia de CHAMPIX (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación prolongada (150 mg dos veces al día) y placebo en la deshabituación tabáquica. En estos estudios de 52 semanas de duración, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas.

La variable primaria de los dos estudios fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W-CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12, confirmado por el monóxido de carbono (CO). La variable primaria de CHAMPIX demostró superioridad estadística comparado con bupropión y placebo.

Tras la fase sin tratamiento de 40 semanas, una variable secundaria clave para ambos estudios fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) en la semana 52. AC se definió como la proporción de todos los sujetos tratados que no fumaron (ni siquiera una calada de un cigarrillo) desde la Semana 9 hasta la Semana 52 y que no tuvieron una medida de CO exhalado de >10 ppm. Los índices de 4W-CQR (semanas 9 hasta 12), y AC (semanas 9 hasta 52) de los estudios 1 y 2 se incluyen en la siguiente tabla:

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

Los efectos de ansia de fumar, retirada y refuerzo de fumar notificados por los pacientes
En los dos Estudios 1 y 2 durante el tratamiento activo, los síntomas del ansia de fumar y la retirada fueron significativamente reducidos en los pacientes aleatorizados a CHAMPIX comparado con placebo. Además, CHAMPIX redujo significativamente los efectos de refuerzo del fumar, que pueden perpetuar el comportamiento de fumar en pacientes que fuman durante el tratamiento, comparado con placebo. No se midieron los efectos de vareniclina sobre el ansia de fumar, retirada y reforzamiento de fumar durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento.

Estudio del mantenimiento de la abstinencia
El tercer estudio valoró el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con CHAMPIX en el mantenimiento de abstinencia. Los pacientes en este estudio (n=1.927) recibieron CHAMPIX 1 mg dos veces al día durante un periodo de 12 semanas sin enmascaramiento. Los pacientes que dejaron de fumar antes de la Semana 12 después fueron aleatorizados para recibir o bien CHAMPIX (1 mg dos veces al día) o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas para una duración total de estudio de 52 semanas.

La variable primaria del estudio fue el índice de abstinencia continua confirmada por CO desde la semana 13 hasta la semana 24 en la fase doble ciego de tratamiento. Una variable secundaria clave fue el índice de abstinencia continua (AC) de la semana 13 hasta la semana 52.
Este estudio demostró el beneficio de un tratamiento adicional de 12 semanas con CHAMPIX 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la deshabituación tabáquica comparado con placebo; la superioridad frente a placebo en AC se mantuvo hasta la semana 52. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Diferencia (95% IC)	Odds Ratio (95% IC)
AC* semana 13-24	70,6%*	49,8%	20,8% (15,4%-26,2%)	2,47 (1,95-3,15)
AC* semana 13-52	44,0%**	37,1%	6,9% (1,4%-12,5%)	1,35 (1,07-1,70)

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Actualmente se dispone de una experiencia clínica limitada del uso de CHAMPIX en personas de raza negra para determinar su eficacia clínica.

Fecha para dejar de fumar flexible entre las semanas 1 y 5
Se ha evaluado la eficacia y seguridad de vareniclina en fumadores que tuvieron flexibilidad para dejar de fumar entre las semanas 1 y 5 de tratamiento. En este estudio de 24 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas seguido de una fase de seguimiento sin tratamiento de 12 semanas. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas (semana 9-12) fue de 53,9% y 19,4% con vareniclina y placebo, respectivamente (diferencia=34,5%, 95% IC: 27,0% - 42,0%) y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-24 fue del 35,2% (vareniclina) vs 12,7% (placebo) (diferencia=22,5%, 95% IC: 15,8% - 29,1%). A los pacientes que no deseaban o no eran capaces de establecer una fecha para dejar de fumar entre las semanas 1 a 2, se les puede ofrecer que inicien el tratamiento y que posteriormente escojan su propia fecha para dejar de fumar en las 5 primeras semanas.

Estudio en sujetos sometidos a un nuevo tratamiento con CHAMPIX
CHAMPIX se evaluó en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 494 pacientes que habían realizado un intento anterior por dejar de fumar con CHAMPIX y no lo consiguieron o sufrieron una recaída después del tratamiento. No se incluyó a los sujetos que presentaron un acontecimiento adverso de interés durante el tratamiento anterior. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n = 249) o placebo (n = 245) durante 12 semanas de tratamiento, y se les sometió a un seguimiento de hasta 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes incluidos en este estudio habían tomado CHAMPIX en un intento por dejar de fumar en el pasado (durante un periodo total de tratamiento de dos semanas como mínimo) al menos tres meses antes de la incorporación al estudio, y llevaban fumando al menos cuatro semanas.

Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa de abstinencia confirmada por CO superior desde la semana 9 hasta la 12 y desde la semana 9 hasta la 52 en comparación con los sujetos tratados con placebo. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds ratio (IC 95%), valor p
AC* sem. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34-11,55), p < 0,0001
AC* sem. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97-20,41), p < 0,0001

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Estrategia gradual hacia el abandono del tabaco
Se ha evaluado CHAMPIX en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en 1.510 sujetos que no podían o no estaban dispuestos a dejar de fumar en un plazo de cuatro semanas, pero que estaban dispuestos a reducir gradualmente el consumo de tabaco durante un periodo de 12 semanas antes de dejarlo. Se aleatorizó a los sujetos para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas, y se les realizó un seguimiento posterior al tratamiento hasta la semana 52. Se indicó a los sujetos que debían reducir el número de cigarrillos fumados como mínimo en un 50% en las cuatro primeras semanas de tratamiento y, a continuación, reducirlo en otro 50% desde la semana cuatro hasta la semana ocho de tratamiento, con el objetivo de alcanzar la abstinencia completa a las 12 semanas. Tras la fase de reducción inicial de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una Tasa de Abstinencia Continua significativamente superior a la de los sujetos tratados con placebo; los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds ratio (IC 95%), 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

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

El perfil de seguridad de CHAMPIX en este estudio fue consistente con el de los estudios anteriores a la comercialización.

Pacientes con enfermedad cardiovascular
Se ha evaluado CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con enfermedad cardiovascular estable (distinta, o añadida a, hipertensión) que habían sido diagnosticados durante más de 2 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n=353) o placebo (n=350) durante 12 semanas y posteriormente fueron controlados durante las 40 semanas posteriores al tratamiento. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas fue de 47,3% y 14,3% con vareniclina y placebo, respectivamente y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-52 fue del 19,8% (vareniclina) vs 7,4% (placebo).

Las muertes y acontecimientos cardiovasculares graves fueron adjudicados por un comité ciego. Los siguientes acontecimientos adjudicados se produjeron con una frecuencia ≥ 1% en cualquier grupo de tratamiento durante la terapia (o en el periodo de 30 días tras el tratamiento): infarto de miocardio no mortal (1,1% frente a 0,3% con CHAMPIX y placebo, respectivamente), y hospitalización por angina de pecho (0,6% frente a 1,1%). Durante el seguimiento sin tratamiento hasta la semana 52, se incluyeron entre los acontecimientos adjudicados la necesidad de revascularización coronaria (2,0% frente a 0,6%), hospitalización por angina de pecho (1,7% frente a 1,1%), y nuevo diagnostico de enfermedad vascular periférica (EVP) o admisión por un procedimiento de EVP (1,4% frente a 0,6%). Algunos de los pacientes que requirieron revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del tratamiento del infarto de miocardio no mortal y de la hospitalización por angina. Se produjo muerte cerebrovascular en un 0,3% de los pacientes del grupo de CHAMPIX y en un 0,6% de los pacientes del grupo placebo durante el periodo de 52 semanas del estudio.

Un metanálisis de 15 ensayos clínicos de ≥ 12 semanas de duración del tratamiento, incluyendo 7.002 pacientes (4.190 con CHAMPIX, 2.812 con placebo), se llevó a cabo para evaluar sistemáticamente la seguridad cardiovascular de CHAMPIX. El estudio en pacientes con una enfermedad cardiovascular estable descrito anteriormente se incluyó en el metanálisis.

El análisis de la seguridad cardiovascular clave incluía la aparición y la distribución temporal de una variable compuesta de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definidos como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Estos acontecimientos incluidos en la variable fueron asignados por un comité independiente y ciego. En

general, se produjo un pequeño número de MACE durante el tratamiento en los ensayos incluidos en el metanálisis (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Además, se produjo un número pequeño de MACE en un plazo de 30 días después del tratamiento (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

El metanálisis mostró que la exposición a CHAMPIX ocasionó un cociente de riesgo (HR) de MACE de 2,83 (intervalo de confianza de 95% desde 0,76 hasta 10,55, p=0,12) para los pacientes durante el tratamiento y 1,95 (intervalo de confianza de 95% desde 0,79 hasta 4,82, p=0,15) para los pacientes durante un plazo de 30 días después del tratamiento. Estos datos equivalen a un aumento estimado de 6,5 acontecimientos MACE y 6,3 acontecimientos MACE por 1.000 pacientes-año de exposición. El cociente de riesgo (HR) de MACE fue superior en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular adicionales aparte del tabaquismo en comparación con los pacientes sin ningún factor de riesgo cardiovascular aparte del tabaquismo. Hubo tasas similares de mortalidad por todas las causas (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) y mortalidad por causa cardiovascular (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) en los grupos de CHAMPIX en comparación con los grupos de placebo del metanálisis.

Estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico
La seguridad cardiovascular de CHAMPIX se evaluó en el estudio en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (estudio original; ver sección 5.1 - *Seguridad neuropsiquiátrica*) y en su fase de extensión sin tratamiento, el estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular, que incluyó a 4.595 de los 6.293 pacientes que completaron el estudio original (N = 8.058) y se les sometió a un seguimiento hasta la semana 52. De todos los pacientes tratados en el estudio original, 1.749 (21,7%) tuvieron un riesgo cardiovascular medio y 644 (8,0%) tuvieron un riesgo cardiovascular alto, según la puntuación de Framingham.

La variable cardiovascular principal fue el tiempo hasta la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definido como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal durante el tratamiento. Las muertes y acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité independiente y ciego.

La siguiente tabla muestra la incidencia de MACE y los cocientes de riesgo vs placebo para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento, y los valores acumulados para el tratamiento más un periodo de 30 días y hasta el final del estudio.

	CHAMPIX N = 2016	**Bupropión N = 2006**	**TSN N = 2022**	**Placebo N = 2014**
Durante el tratamiento				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% CI) vs placebo*	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Durante el tratamiento más un periodo de 30 días				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo*	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Hasta el final del estudio				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo*	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

El uso de CHAMPIX, bupropión y TSN no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares en los fumadores tratados durante un periodo de hasta 12 semanas y sometidos a un seguimiento de hasta 1 año en comparación con placebo, aunque debido al número relativamente bajo de acontecimientos en general, no se puede descartar por completo una asociación.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada
Se demostró la seguridad y eficacia de CHAMPIX (1 mg dos veces al día) para la deshabituación tabáquica en pacientes con EPOC de leve a moderada en un ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. En este estudio de 52 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas. La variable primaria de este estudio fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12 y una variable secundaria clave fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) desde la semana 9 hasta la semana 52. El perfil de seguridad de vareniclina fue comparable al notificado en otros ensayos clínicos en población general, incluyendo la seguridad pulmonar. En la tabla siguiente se muestran los resultados del 4W CQR (desde la semana 9 a la 12) y la tasa de AC (desde la semana 9 hasta la 52):

	4W CQR	**AC Sem. 9-52**
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Estudio en sujetos con historia clínica de trastorno depresivo mayor
Se confirmó la eficacia de vareniclina en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 525 sujetos con antecedentes de trastorno depresivo mayor en los dos últimos años o que se mantenían estables bajo tratamiento. Las tasas de abstinencia en esta población fueron similares a las registradas en la población general. La tasa de abstinencia continua entre las semanas 9 y 12 fue del 35,9% en el grupo que recibió vareniclina frente al 15,6 % en el grupo placebo (Odds Ratio 3,35 (95% IC 2,16-5,21)) y entre las semanas 9 y 52 fue del 20,3% frente al 10,4% respectivamente (Odds Ratio 2,36 (95% IC 1,40-3,98)).

Los acontecimientos adversos más frecuentes (≥ 10%) en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (27,0% frente al 10,4% con el placebo), cefalea (16,8% frente al 11,2%), sueños anormales (11,3% frente al 8,2%), insomnio (10,9% frente al 4,8%) e irritabilidad (10,9% frente al 8,2%). Las escalas psiquiátricas no mostraron ninguna diferencia entre el grupo que recibió vareniclina y el que recibió placebo, ni ningún empeoramiento global de la depresión, u otros síntomas psiquiátricos durante el estudio, en ninguno de los grupos de tratamiento.

Estudio en sujetos con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo
Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de vareniclina en un estudio doble ciego en 128 fumadores con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo, que recibían medicación antipsicótica, que fueron aleatorizados para recibir 2:1 vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas con una fase de seguimiento de 12-semanas sin medicación.

Los efectos adversos más frecuentes en los sujetos que recibían vareniclina fueron náuseas (23,8% vs. 14,0% con placebo), cefalea (10,7% vs. 18,6% con placebo) y vómitos (10,7% vs. 9,3% con placebo). Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos notificados, el insomnio era el único que se notificó en ambos grupos de tratamiento en ≥ 5% de los sujetos con una incidencia mayor en el grupo de vareniclina que en el grupo de placebo (9,5% vs. 4,7%).

En general, no hubo empeoramiento de la esquizofrenia en ninguno de los grupos de tratamiento determinado por las escalas psiquiátricas y no se produjeron cambios generales en los signos extra-piramidales.

Una mayor proporción de sujetos notificó ideación o comportamiento suicida antes de la inclusión en estudio (antecedentes) y al final del periodo de tratamiento (en Días 33 a 85 tras la última dosis del tratamiento) en el grupo de vareniclina comparado con el grupo de placebo. Durante el periodo de tratamiento, la incidencia de acontecimientos relacionados con suicidio fue similar entre los sujetos del grupo tratado con vareniclina y los sujetos del grupo tratado con placebo (11 vs. 9,3 %, respectivamente). El porcentaje de sujetos con acontecimientos relacionados con suicidio durante la fase de tratamiento comparado con la fase post-tratamiento fue similar en el grupo de vareniclina, mientras que en el grupo de placebo el porcentaje fue menor en la fase post-tratamiento. Aunque no hubo suicidios, si se produjo un intento de suicidio en un sujeto tratado con vareniclina cuyos antecedentes incluían varios intentos similares. Los datos de este único estudio de deshabituación tabáquica son limitados y no son suficientes para extraer conclusiones definitivas respecto a la seguridad en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Estudio de seguridad neuropsiquiátrico en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico: Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo que incluyó a sujetos con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N = 4074) y sujetos sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N = 3984). Sujetos entre 18 y 75 años de edad que fumaban 10 o más cigarrillos al día se aleatorizaron en una proporción 1:1:1:1 para recibir tratamiento con 1 mg de vareniclina dos veces al día, 150 mg de bupropión de liberación prolongada dos veces al día, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) con 21 mg / día y reducción progresiva o placebo durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, seguidas por otras 12 semanas postratamiento.

La variable primaria de seguridad fue una combinación de los siguientes acontecimientos adversos neuropsiquiátricos (NPS): manifestaciones de ansiedad graves, depresión, sensación anormal, u hostilidad o manifestaciones de agitación moderadas o graves, agresividad, trastorno delirante, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio consumado.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte no psiquiátrica**.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte no psiquiátrica N = 3984			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Número de pacientes tratados	990	989	1006	999
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AA, acontecimiento adverso; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Los índices de los eventos según la variable compuesta fueron bajos en todos los grupos de tratamiento y fueron similares o inferiores para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. El uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte no psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % fueron menores que cero o incluyeron el cero).

El porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) 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 no psiquiátrica N = 3984			
	Vareniclina **N = 990** **n (%)**	**Bupropión** **N = 989** **n (%)**	**TSN** **N = 1006** **n (%)**	**Placebo** **N = 999** **n (%)**
Durante el tratamiento				
Número evaluado	988	983	996	995
Comportamiento 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				
Número evaluado	807	816	800	805
Comportamiento 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)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo un suicidio consumado, que se produjo durante el tratamiento en un sujeto de la cohorte no psiquiátrica tratado con placebo.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la cohorte psiquiátrica. También se muestran los componentes individuales de la variable.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte psiquiátrica N = 4074			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Número de pacientes tratados	1026	1017	1016	1015
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Componentes de la variable primaria de los AA NPS n (%):	5 (0,5)	4 (0,4)		
Ansiedad[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresión[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
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 (0,8)

	Cohorte psiquiátrica N = 4074			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Trastornos delirantes[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 consumado[b]			0	0
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AA, acontecimiento adverso; [a]grado = AA de intensidad grave; [b]grado = AA de intensidad moderada y grave; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo más eventos notificados en pacientes de la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento comparado con la cohorte no psiquiátrica, y la incidencia de eventos según la variable compuesta fue mayor para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. Sin embargo, el uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % incluyeron el cero).

En la cohorte psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) 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 (%)**	**TSN** **N = 1016** **n (%)**	**Placebo** **N = 1015** **n (%)**
Durante el tratamiento				
Número evaluado	1017	1012	1006	1006
Comportamiento 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				
Número evaluado	833	836	824	791
Comportamiento 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)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

No se notificó ningún suicidio consumado en la cohorte psiquiátrica.

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en sujetos tratados con vareniclina en este estudio fueron similares a los observados en los estudios previos a la comercialización.

En ambas cohortes, los sujetos tratados con vareniclina mostraron una superioridad estadística de abstinencia confirmada por CO desde la semana 9 hasta la semana 12 y desde la semana 9 hasta la semana 24 comparado con sujetos tratados con bupropión, parches de nicotina y placebo (ver siguiente tabla).

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

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

AC = índice de abstinencia continua; IC = intervalo de confianza; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Metanálisis y estudios observacionales de seguridad neuropsiquiátrica:
Los análisis de los datos de ensayos clínicos no han mostrado evidencias de un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves con vareniclina en comparación con placebo. Además, los estudios observacionales independientes no han respaldado un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes a los que se les prescribió terapia sustitutiva con nicotina (TSN) o bupropión.

Interrupción de tratamiento
La tasa de interrupción de tratamiento por las reacciones adversas fue el 11,4% para vareniclina comparado con el 9,7% para placebo. En este grupo, las tasas de interrupción de tratamiento para las reacciones más frecuentes en los pacientes tratados con vareniclina fueron tal y como se enumeran a continuación: náuseas (2,7% frente a 0,6% para placebo), cefalea (0,6% frente a 1,0% para placebo), insomnio (1,3% frente a 1,2% para placebo) y sueños anormales (0,2% frente a 0,2% para placebo).

Análisis de ensayos clínicos:

Se realizó un metanálisis de 5 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, incluyendo 1.907 pacientes (1.130 con vareniclina, 777 con placebo), para evaluar la ideación y el comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS). Este metanálisis incluía un ensayo (N = 127) en pacientes con antecedentes de esquizofrenia o trastornos

esquizoafectivos, y otro ensayo (N = 525) en pacientes con antecedentes de depresión. Los resultados no mostraron ningún aumento en la incidencia de ideación y/o comportamiento suicida en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, tal como se puede observar en la siguiente tabla. De los 55 pacientes que comunicaron ideación o comportamiento suicida, 48 (24 con vareniclina, 24 con placebo) procedían de dos ensayos que incluían pacientes con antecedentes de esquizofrenia/trastornos esquizoafectivos, o de depresión. Pocos pacientes comunicaron estos acontecimientos en los otros tres ensayos (4 con vareniclina, 3 con placebo).

Número de pacientes y cociente de riesgo para ideación y/o comportamiento suicida comunicado respecto a C-SSRS a partir de un metanálisis de 5 ensayos clínicos que comparaban vareniclina y placebo:

	Vareniclina (N = 1.130)	**Placebo** (N = 777)
Pacientes con ideación y/o comportamiento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Años-paciente de exposición	325	217
Cociente de riesgo # (RR; IC 95%)	0,79 (0,46, 1,36)	

* De estos, un paciente de cada grupo de tratamiento comunicó comportamiento suicida
** Pacientes con acontecimientos hasta 30 días después del tratamiento; % no ponderado por el estudio
# RR de las tasas de incidencia por 100 años-paciente

Se realizó un metanálisis de 18 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina. Estos ensayos incluían los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizaban la escala C-SSRS, y un total de 8.521 pacientes (5.072 con vareniclina, 3.449 con placebo), algunos de los cuales sufrían trastornos psiquiátricos. Los resultados mostraron una incidencia similar de los efectos adversos neuropsiquiátricos combinados, aparte de los trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un cociente de riesgo (RR) de 1,01 (IC 95%: 0,89-1,15). Los datos agrupados procedentes de estos 18 ensayos muestran una tasa de incidencia similar de las diferentes categorías de acontecimientos psiquiátricos en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La siguiente tabla describe las categorías notificadas con mayor frecuencia (≥ 1%) de acontecimientos adversos relativos a la seguridad psiquiátrica aparte de los trastornos y las alteraciones del sueño.

Acontecimientos adversos psiquiátricos que ocurrieron en ≥ 1% de los pacientes según los datos agrupados de 18 ensayos clínicos:

	Vareniclina (N = 5.072)	**Placebo** (N = 3.449)
Trastornos y síntomas de ansiedad	253 (5,0)	206 (6,0)
Trastornos y alteraciones por estado de ánimo deprimido	179 (3,5)	108 (3,1)
Trastornos y alteraciones del estado de ánimo NCOC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCOC = No clasificados bajo otro concepto
Los recuentos (porcentajes) corresponden al número de pacientes que han comunicado el acontecimiento.

Estudios observacionales

Cuatro estudios observacionales, cada uno de ellos con un número de 10.000 a 30.000 usuarios de vareniclina en los análisis ajustados, compararon el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves, incluida la hospitalización neuropsiquiátrica y la autoagresión tanto mortal como no mortal, en pacientes tratados con vareniclina respecto a pacientes a los que se había prescrito TSN o bupropión. Todos los estudios fueron estudios retrospectivos de cohortes donde se incluían pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios empleaban métodos estadísticos para controlar los factores de confusión, incluida la prescripción preferencial de vareniclina a pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de confusión residual.

Dos de los estudios no detectaron ninguna diferencia en el riesgo de hospitalización neuropsiquiátrica entre los usuarios de vareniclina y los de parches de nicotina (cociente de riesgo [HR] de 1,14; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,56–2,34 en el primer estudio y 0,76; IC 95%: 0,40-1,46 en el segundo estudio). La capacidad para detectar diferencias en estos dos estudios era limitada. El tercer estudio no notificó ninguna diferencia en el riesgo de acontecimientos adversos psiquiátricos diagnosticados durante una visita al servicio de urgencias o un ingreso en el hospital entre los usuarios de vareniclina y los de bupropión (HR 0,85; IC 95%: 0,55-1,30). Según los informes poscomercialización, el bupropión podría estar asociado con efectos adversos neuropsiquiátricos.

El cuarto estudio no demostró ninguna evidencia de mayor riesgo de autoagresión tanto mortal como no mortal (HR de 0,88; IC 95%: 0,52-1,49) en pacientes a los que se recetó vareniclina en comparación con los pacientes a los que se recetó TSN. La incidencia de suicidio detectado fue rara durante los tres meses después de que los pacientes iniciaran cualquier tratamiento con fármacos (dos casos en 31.260 usuarios de vareniclina y seis casos en 81.545 usuarios de TSN).

Estudio de cohortes de mujeres embarazadas

Un estudio de cohortes poblacional comparó recién nacidos expuestos a CHAMPIX en el útero (N = 335) con recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo (N = 78.412) y recién nacidos de madres no fumadoras (N = 806.438). En este estudio, los recién nacidos expuestos a CHAMPIX en el útero en comparación con los recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo tuvieron tasas más bajas de malformaciones congénitas (3,6% vs 4,3%), muerte fetal (0,3% vs 0,5%), parto prematuro (7,5% vs 7,9%), tamaño pequeño para la edad gestacional (12,5% vs 17,1%) y ruptura prematura de membranas (3,6% vs 5,4%).

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de vareniclina se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en 312 pacientes de 12 a 19 años, que fumaban un promedio de al menos 5 cigarrillos al día durante los 30 días anteriores a la inclusión, y que tuvieron una puntuación de al menos 4 en el test de Fagerström de dependencia de la nicotina. Los pacientes fueron estratificados por edad (12-16 años y 17-19 años) y por peso corporal (≤ 55 kg y > 55 kg). Después de una titulación de dos semanas, los pacientes aleatorizados a vareniclina con un peso corporal > 55 kg recibieron 1 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis baja), mientras que los pacientes con un peso corporal ≤ 55 kg recibieron 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg una vez al día (grupo de dosis baja). Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de un período sin tratamiento de 40 semanas, junto con asesoramiento apropiado para su edad durante todo el estudio.

La siguiente tabla del estudio pediátrico anterior muestra una comparación de las tasas de abstinencia continua (AC) de las semanas 9 a 12, confirmadas con la prueba de cotinina en orina, para el conjunto completo de análisis de la población general del estudio y la población de 12 a 17 años.

Tasas de AC 9-12 (%)	**General** **n/N (%)**	**12 a 17 años** **n/N (%)**
Dosis alta de vareniclina	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Dosis baja de vareniclina	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Comparaciones entre tratamientos	**Odds ratio en las tasas de AC 9-12 (IC 95 %) [valor p]**	
Dosis alta de vareniclina *vs.* placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Dosis baja de vareniclina *vs.* placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

** Este valor p no se considera estadísticamente significativo. Las pruebas estadísticas preespecificadas dejaron de realizarse después de que la comparación del tratamiento con dosis altas de vareniclina vs. placebo en el estudio general no alcanzara significación estadística.*

IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos aleatorizados; n = número de sujetos que, en cada visita de las semanas 9 a 12 (inclusive), notificaron que no fumaban ni usaban otros productos con nicotina desde la última visita del

estudio/último contacto (en el inventario de uso de nicotina) y para los que en todas estas visitas se confirmó que habían dejado de fumar según la prueba de cotinina en orina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de vareniclina ocurren generalmente a las 3-4 horas después de la administración. Después de la administración de dosis múltiples orales a voluntarios sanos, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario a los 4 días. La absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis.

Distribución

Vareniclina se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro. El volumen aparente de distribución llega a los 415 litros (% CV = 50) en estado estacionario. La unión de vareniclina a proteína plasmática es baja (≤ 20%) e independiente tanto de la edad como de la función renal. En roedores, vareniclina atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

Biotransformación

Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos. Los metabolitos menores en orina incluyen N-carbamoilglucuronido de vareniclina e hidroxivareniclina. En circulación, vareniclina supone un 91% de los productos relacionados. Los metabolitos circulantes menores incluyen N-carbamoilglucuronido de vareniclina y n-glucosilvareniclina.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las enzimas del citocromo P450 (IC50>6.400 ng/ml). Las enzimas P450 estudiadas fueron: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. En hepatocitos humanos in vitro, vareniclina ha demostrado no inducir la actividad de los enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. Por tanto, es poco probable que vareniclina modifique la farmacocinética de aquellos compuestos que se metabolizan principalmente a través de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La semivida de eliminación de vareniclina es de aproximadamente 24 horas. La eliminación renal de vareniclina se produce principalmente por la filtración glomerular junto con secreción tubular activa a través del transportador catiónico orgánico, OCT2 (ver sección 4.5).

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vareniclina debidas a la edad, raza, sexo, condición de fumador, o uso de medicamentos concomitantes, tal y como se demuestra en los estudios farmacocinéticos específicos y en los análisis farmacocinéticos en poblaciones.

Insuficiencia hepática
Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de vareniclina no debe estar afectada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de vareniclina se mantuvo inalterada en los sujetos con insuficiencia renal leve (eliminación creatinina estimada > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (eliminación creatinina estimada ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min), la exposición a vareniclina aumentó 1,5 veces comparada con los sujetos con una función renal normal (eliminación creatinina estimada > 80 ml/min). En los sujetos con insuficiencia renal grave (eliminación creatinina estimada < 30 ml/min), la exposición de vareniclina aumentó 2,1 veces. En los sujetos con enfermedad renal de estadio terminal (ESRD), vareniclina fue eliminado eficazmente mediante hemodiálisis (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada
La farmacocinética de vareniclina en pacientes ancianos con función renal normal (65-75 años) es similar a la de adultos más jóvenes (ver sección 4.2). Para pacientes con la función renal reducida ver sección 4.2.

Población pediátrica
Se han estudiado dosis únicas y múltiples de vareniclina, que eran dosis aproximadamente proporcionales en el rango de dosis estudiado entre 0,5 a 2 mg al día, en pacientes pediátricos de 12 a 17 años (inclusive). Se evaluó la exposición sistémica en el estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal > 55 kg, mediante el AUC(0-24), que era comparable al observado con las mismas dosis en población adulta. Cuando se administró 0,5 mg dos veces al día la exposición a vareniclina en estado estacionario era, en promedio, superior (en apropiadamente un 40%) en pacientes adolescentes con un peso corporal ≤ 55 en comparación a la observada en población adulta. No se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 4.2 y 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embriofetal. En ratas macho tratadas durante 2 años con vareniclina, hubo un aumento en la incidencia de hibernomas (tumor de grasa parda) relacionado con la dosis. En las camadas de ratas preñadas que recibieron vareniclina hubo una reducción de la fertilidad y aumentos en la respuesta por sobresalto auditivo (ver sección 4.6). Estos efectos se observaron solo a niveles de exposición considerados como un exceso suficiente de la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Los datos preclínicos indican que vareniclina tiene propiedades de refuerzo aunque con menor potencia que la nicotina. En los estudios clínicos en humanos, vareniclina evidenció un bajo potencial de abuso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de Titanio (E171)
Laca alumínica de carmín de índigo E132

Macrogol 400
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frascos: 2 años.
Blísteres: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blísteres: Conservar por debajo de 30°C
Frasco de HDPE: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases para el mantenimiento

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en una caja.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en una caja.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 112 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en una caja.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en un envase que contiene 140 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en una caja.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno y un sello de inducción de lámina de aluminio / polietileno que contiene 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/002
EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización*:* 26/septiembre/2006
Fecha de la última revalidación*:* 29/junio/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de vareniclina (como tartrato).
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de 4 mm x 8 mm: Comprimidos biconvexos, con forma capsular, y de color blanco, grabados con "*Pfizer*" en una cara y "CHX 0.5" en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de 1 mg de 5 mm x 10 mm: Comprimidos biconvexos, con forma capsular, y de color azul claro, grabados con "*Pfizer*" en una cara y "CHX 1.0" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CHAMPIX está indicado en adultos para dejar de fumar.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 1 mg de vareniclina dos veces al día después de una titulación semanal tal y como se lista 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

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. Normalmente, la dosificación con CHAMPIX debe iniciarse 1-2 semanas antes de esta fecha (ver sección 5.1). Los pacientes deben ser tratados con CHAMPIX durante 12 semanas.

En los pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar con éxito, puede considerarse un tratamiento adicional de 12 semanas con CHAMPIX a una dosis de 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la abstinencia (ver sección 5.1).

En el caso de los pacientes que no puedan o no estén dispuestos a dejar de fumar de forma abrupta, debe considerarse una estrategia de abandono gradual del tabaco con CHAMPIX. Los pacientes deben reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho periodo de tratamiento. A continuación, los pacientes deben seguir tomando CHAMPIX durante otras 12 semanas durante un total de 24 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

A algunos pacientes que estén motivados para dejar de fumar y no lo hayan conseguido durante un tratamiento anterior con CHAMPIX, o que hayan sufrido una recaída después del tratamiento, puede resultarles beneficioso otro intento con CHAMPIX (ver sección 5.1).

En aquellos pacientes que no puedan tolerar las reacciones adversas de CHAMPIX, se debe reducir la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

En la terapia de deshabituación tabáquica, el riesgo de recaída es elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. Se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes con un riesgo elevado de recaída (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Dado que estos pacientes tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, los médicos deben considerar el estado renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve (aclaramiento de creatinina estimado > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min) a moderada (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada que sufran reacciones adversas no tolerables, puede reducirse la dosis a 1 mg una vez al día.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min), la dosis recomendada de CHAMPIX es 1 mg una vez al día. La dosis debe iniciarse con 0,5 mg una vez al día durante los tres primeros días y ser aumentada a 1 mg una vez al día. En base a la limitada experiencia clínica con CHAMPIX en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

CHAMPIX se administra por vía oral y los comprimidos deben tragarse enteros con agua. CHAMPIX puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efecto de deshabituación tabáquica

Los cambios fisiológicos producidos como resultado de la deshabituación tabáquica, con o sin el tratamiento con CHAMPIX, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, haciendo necesario un ajuste de dosis (como ejemplos se incluyen teofilina, warfarina e insulina). Como el tabaquismo induce el CYP1A2, la deshabituación tabáquica puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos del CYP1A2.

Síntomas neuropsiquiátricos

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de alteraciones del comportamiento o de la forma de pensar, ansiedad, psicosis, cambios de humor, comportamiento agresivo, depresión, ideación y comportamiento suicida e intento de suicidio en pacientes sometidos a deshabituación tabáquica con CHAMPIX.

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo para comparar el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico en tratamiento para dejar de fumar con vareniclina, bupropión, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) o placebo. La variable primaria de seguridad fue una combinación de los acontecimientos adversos neuropsiquiátricos que se han notificado durante el periodo poscomercialización.

El uso de vareniclina en pacientes con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos graves según la variable primaria compuesta de seguridad en comparación con el placebo (ver sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas** - *Estudio en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico*).

El estado depresivo incluyendo, con rara frecuencia, ideación suicida e intento de suicidio, puede ser un síntoma de la retirada de la nicotina.

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves en pacientes que intentan dejar de fumar con o sin tratamiento. Si se presentan síntomas neuropsiquiátricos graves durante el tratamiento con vareniclina, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con vareniclina inmediatamente y ponerse en contacto con un profesional sanitario para una nueva evaluación del tratamiento.

Antecedentes de trastornos psiquiátricos
La deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento farmacológico, se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes (por ejemplo, depresión).

Los estudios de deshabituación tabáquica con CHAMPIX han proporcionado datos en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos (ver sección 5.1).

En un ensayo de deshabituación tabáquica, se notificaron acontecimientos adversos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos en comparación con aquellos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, independientemente del tratamiento (ver sección 5.1).

Se debe tratar con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica y se les deben dar advertencias adecuadas.

Convulsiones

Durante los ensayos clínicos y el periodo post-comercialización, se han notificado convulsiones en pacientes con y sin antecedentes de convulsiones, tratados con CHAMPIX. CHAMPIX debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otras afecciones que puedan dar lugar a una disminución del umbral convulsivo.

Interrupción del tratamiento

Al final del tratamiento, la interrupción del tratamiento con CHAMPIX se asoció a un aumento en la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes. El médico debe informar al paciente en consecuencia y comentar o considerar la necesidad de reducir la dosis.

Acontecimientos cardiovasculares

Se debe indicar a los pacientes, en tratamiento con CHAMPIX, que informen a su médico de cualquier síntoma cardiovascular nuevo o de su empeoramiento y que si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o ictus soliciten atención médica inmediata (ver sección 5.1).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema en pacientes tratados con vareniclina. Los signos clínicos incluyeron hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Se notificaron, de forma rara, casos de angioedema potencialmente mortales que necesitaron atención médica urgente debido a compromiso respiratorio. Los pacientes que presenten estos síntomas deben interrumpir el tratamiento con vareniclina y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

Reacciones cutáneas

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado de forma rara, casos de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes que toman vareniclina. Como estas reacciones cutáneas pueden ser potencialmente mortales, los pacientes deben interrumpir el tratamiento a la primera señal de erupción o reacción cutánea y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

Información de excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basándose en las características de vareniclina y en la experiencia clínica hasta la fecha, CHAMPIX no tiene ninguna interacción con otros medicamentos que sea clínicamente significativa. No se recomienda ningún ajuste de dosis de CHAMPIX ni de los medicamentos administrados concomitantemente que se listan a continuación.

Los estudios *in vitro* indican que no es probable que vareniclina modifique la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Más aún, como el metabolismo de vareniclina supone menos del 10% de su aclaramiento es poco probable que los principios activos que afectan al sistema del citocromo P450, alteren la farmacocinética de vareniclina (ver sección 5.2) y, por tanto, no debería ser necesario un ajuste de la dosis de CHAMPIX.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las proteínas renales humanas transportadoras a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que los principios activos que se eliminan por secreción renal (por ejemplo, metformina – ver a continuación) estén afectados por vareniclina.

Metformina
Vareniclina no afectó la farmacocinética de metformina. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de vareniclina.

Cimetidina
La administración concomitante de cimetidina, con vareniclina incrementó la exposición sistémica de vareniclina en un 29%, debido a la reducción en la eliminación renal de vareniclina. En sujetos con la función renal normal o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no se recomienda

ningún ajuste de dosis basado en la administración concomitante de cimetidina. En pacientes con insuficiencia renal grave, debe evitarse el uso concomitante de cimetidina y vareniclina.

Digoxina
Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de digoxina.

Warfarina
Vareniclina no alteró la farmacocinética de warfarina. El tiempo de protrombina (INR) no fue afectado por vareniclina. La propia deshabituación tabáquica puede producir cambios en la farmacocinética de warfarina (ver sección 4.4).

Alcohol
No existen datos suficientes sobre cualquier posible interacción entre el alcohol y vareniclina. Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de mayores efectos embriagadores del alcohol en pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

Uso con otras terapias para la deshabituación tabáquica

Bupropión
Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de bupropión.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)
Cuando se administró concomitantemente vareniclina y TSN transdérmico a los fumadores durante 12 días, se observó una disminución estadísticamente significativa del promedio de la presión arterial sistólica (media 2,6 mmHg) medida en el último día 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 administración única de TSN.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de CHAMPIX en combinación con otras terapias distintas para la deshabituación tabáquica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas que indican que vareniclina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal (ver sección 5.1).

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vareniclina durante el embarazo (ver sección 5.1).

Lactancia

Se desconoce si vareniclina se excreta en la leche humana. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar el tratamiento con CHAMPIX debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento con CHAMPIX para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos de los efectos de vareniclina sobre la fertilidad.
Los datos preclínicos han revelado que no existe riesgo para los humanos en base a los estudios de fertilidad estándar en machos y hembras de rata (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CHAMPIX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. CHAMPIX puede producir mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento transitoria y, por tanto, puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Deberá indicarse a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria compleja o realicen actividades potencialmente peligrosas hasta que conozcan si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La deshabituación tabáquica, ya sea con o sin tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han descrito disforia o depresión; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultades para concentrarse; inquietud; disminución en el ritmo cardíaco; aumento del apetito o aumento del peso corporal en pacientes que intentan dejar de fumar. No se ha intentado, ni en el diseño ni en el análisis de los estudios de CHAMPIX, diferenciar entre las reacciones adversas asociadas al tratamiento con el fármaco en estudio y las que están posiblemente asociadas a la retirada de nicotina. Las reacciones adversas al medicamento se basan en la evaluación de datos extraídos de estudios en fase II-III anteriores a la comercialización y se han actualizado tomando como base los datos agrupados de 18 estudios controlados con placebo anteriores y posteriores a la comercialización, en los que participaron aproximadamente 5.000 pacientes tratados con vareniclina.

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces al día tras un periodo de titulación inicial, el efecto adverso comunicado más frecuentemente fue nauseas (28,6%). En la mayoría de los casos las nauseas se produjeron de forma temprana en el periodo de tratamiento, tuvieron una intensidad de leve a moderada y raramente llevaron a retirada.

Tabla de reacciones adversas
En la tabla a continuación, se listan todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que con placebo de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y raras (≥1/10.000 a <1/1.000)). Los efectos adversos se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias.

Sistema de clasificación de órganos	**Reacciones Adversas al Fármaco**
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Nasofaringitis
Frecuentes	Bronquitis, sinusitis
Poco frecuentes	Infección fúngica, infección viral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Recuento disminuido de plaquetas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del peso corporal, disminución del apetito, aumento del apetito
Poco frecuentes	Hiperglucemia
Raras	Diabetes mellitus, polidipsia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	Ideación suicida, agresión, reacción de pánico, pensamiento anormal, inquietud, cambios de humor, depresión*, ansiedad*, alucinaciones*, libido aumentada, libido disminuida
Raras	Psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, disforia, bradifrenia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Somnolencia, mareos, disgeusia
Poco frecuentes	Convulsiones, temblor, letargo, hipoestesia
Raras	Accidente cerebrovascular, hipertonía, disartria, coordinación anormal, hipogeusia, trastorno del ritmo circadiano del sueño
Frecuencia no conocida	Pérdida del conocimiento transitoria
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Conjuntivitis, dolor ocular
Raras	Escotoma, decoloración escleral, midriasis, fotofobia, miopía, aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, frecuencia cardíaca aumentada
Raras	Fibrilación auricular, depresión del segmento ST del electrocardiograma, amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Aumento en presión arterial, acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos
Poco frecuentes	Inflamación de la vía respiratoria alta, congestión de las vías respiratorias, disfonía, rinitis alérgica, irritación de garganta, congestión de los senos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, rinorrea
Raras	Dolor laríngeo, ronquido
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor dental, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal
Poco frecuentes	Hematoquecia, gastritis, cambios en los hábitos intestinales, eructación, estomatitis aftosa, dolor gingival
Raras	Hematemesis, heces anormales, lengua saburral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Poco frecuentes	Eritema, acné, hiperhidrosis, sudores nocturnos
Raras	Reacciones cutáneas graves, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Poco frecuentes	Espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético
Raras	Rigidez de articulaciones, costocondritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Polaquiuria, nicturia
Raras	Glucosuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Menorragia
Raras	Secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor de pecho, fatiga
Poco frecuentes	Molestias de pecho, enfermedad de tipo gripal, pirexia, astenia, malestar
Raras	Sensación de frío, quiste

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Raras	Análisis de semen anormal, proteína C reactiva aumentada, calcio en sangre disminuido
* Frecuencias estimadas en un estudio post-comercialización, observacional de cohortes	

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se describió ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

En caso de sobredosis, se deben instituir las medidas de apoyo estándares según las necesidades.

En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal se ha demostrado que vareniclina es dializable (ver sección 5.2). Sin embargo, no hay ninguna experiencia en diálisis después de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos del sistema nervioso central; Fármacos usados en desórdenes adictivos; Fármacos usados en la dependencia a nicotina, código ATC: N07BA03

Mecanismo de acción

Vareniclina, se une con una afinidad y selectividad alta a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2, donde actúa como un agonista parcial - un compuesto que tiene tanto actividad agonista, con menor eficacia intrínseca que la nicotina, y actividad antagonista en presencia de nicotina.
Los estudios electrofisiológicos *in vitro* y los estudios neuroquímicos in vivo han demostrado que vareniclina se une a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2 y estimula una actividad mediada por el receptor, pero a un nivel significativamente más bajo que la nicotina. La nicotina compite por el mismo punto de unión α4β2 nAChR para el que vareniclina tiene mayor afinidad. Por tanto, vareniclina puede bloquear de forma efectiva la capacidad de la nicotina para activar totalmente los recetores α4β2 y el sistema dopaminérgico mesolímbico, el mecanismo neuronal que sirve de base para el refuerzo y recompensa que se experimenta al fumar. Vareniclina es altamente selectivo y se une más potentemente al subtipo del receptor α4β2 (Ki = 0,15 nM) que a otros receptores nicotínicos comunes (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3.400 nM), o a los receptores no nicotínicos y transportadores (Ki >1 μM, excepto los receptores 5-HT3: Ki = 350 nM).

Efectos farmacodinámicos

La eficacia de CHAMPIX en la deshabituación tabáquica es el resultado de la actividad agonista parcial de vareniclina sobre el receptor nicotínico α4β2 donde su unión produce un efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansia de fumar y abstinencia (actividad agonista), a la vez que produce simultáneamente una reducción de los efectos gratificantes y de refuerzo del fumar al prevenir la unión de nicotina a los receptores α4β2 (actividad antagonista).

Eficacia clínica y seguridad

Las terapias de deshabituación tabáquica tienen más posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que tienen asesoramiento y apoyo adicional.

La eficacia de CHAMPIX en la deshabituación tabáquica se demostró en 3 ensayos clínicos con fumadores crónicos de cigarrillos (≥10 cigarrillos al día). Dos mil seiscientos diecinueve (2619) pacientes recibieron 1 mg dos veces al día (BID) de CHAMPIX (titulados durante la primera semana), 669 pacientes recibieron 150 mg BID de bupropión (también titulados) y 684 pacientes recibieron placebo.

Estudios clínicos comparativos
Dos ensayos clínicos idénticos doble ciego compararon prospectivamente la eficacia de CHAMPIX (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación prolongada (150 mg dos veces al día) y placebo en la deshabituación tabáquica. En estos estudios de 52 semanas de duración, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas.

La variable primaria de los dos estudios fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W-CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12, confirmado por el monóxido de carbono (CO). La variable primaria de CHAMPIX demostró superioridad estadística comparado con bupropión y placebo.

Tras la fase sin tratamiento de 40 semanas, una variable secundaria clave para ambos estudios fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) en la semana 52. AC se definió como la proporción de todos los sujetos tratados que no fumaron (ni siquiera una calada de un cigarrillo) desde la Semana 9 hasta la Semana 52 y que no tuvieron una medida de CO exhalado de >10 ppm. Los índices de 4W-CQR (semanas 9 hasta 12), y AC (semanas 9 hasta 52) de los estudios 1 y 2 se incluyen en la siguiente tabla:

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

Los efectos de ansia de fumar, retirada y refuerzo de fumar notificados por los pacientes
En los dos Estudios 1 y 2 durante el tratamiento activo, los síntomas del ansia de fumar y la retirada fueron significativamente reducidos en los pacientes aleatorizados a CHAMPIX comparado con placebo. Además, CHAMPIX redujo significativamente los efectos de refuerzo del fumar, que pueden perpetuar el comportamiento de fumar en pacientes que fuman durante el tratamiento, comparado con placebo. No se midieron los efectos de vareniclina sobre el ansia de fumar, retirada y reforzamiento de fumar durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento.

Estudio del mantenimiento de la abstinencia
El tercer estudio valoró el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con CHAMPIX en el mantenimiento de abstinencia. Los pacientes en este estudio (n=1.927) recibieron CHAMPIX 1 mg dos veces al día durante un periodo de 12 semanas sin enmascaramiento. Los pacientes que dejaron de fumar antes de la Semana 12 después fueron aleatorizados para recibir o bien CHAMPIX (1 mg dos veces al día) o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas para una duración total de estudio de 52 semanas.

La variable primaria del estudio fue el índice de abstinencia continua confirmada por CO desde la semana 13 hasta la semana 24 en la fase doble ciego de tratamiento. Una variable secundaria clave fue el índice de abstinencia continua (AC) de la semana 13 hasta la semana 52.

Este estudio demostró el beneficio de un tratamiento adicional de 12 semanas con CHAMPIX 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la deshabituación tabáquica comparado con placebo; la superioridad frente a placebo en AC se mantuvo hasta la semana 52. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Diferencia (95% IC)	Odds Ratio (95% IC)
AC* semana 13-24	70,6%*	49,8%	20,8% (15,4%-26,2%)	2,47 (1,95-3,15)
AC* semana 13-52	44,0%**	37,1%	6,9% (1,4%-12,5%)	1,35 (1,07-1,70)

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Actualmente se dispone de una experiencia clínica limitada del uso de CHAMPIX en personas de raza negra para determinar su eficacia clínica.

Fecha para dejar de fumar flexible entre las semanas 1 y 5
Se ha evaluado la eficacia y seguridad de vareniclina en fumadores que tuvieron flexibilidad para dejar de fumar entre las semanas 1 y 5 de tratamiento. En este estudio de 24 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas seguido de una fase de seguimiento sin tratamiento de 12 semanas. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas (semana 9-12) fue de 53,9% y 19,4% con vareniclina y placebo, respectivamente (diferencia=34,5%, 95% IC: 27,0% - 42,0%) y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-24 fue del 35,2% (vareniclina) vs 12,7% (placebo) (diferencia=22,5%, 95% IC: 15,8% - 29,1%). A los pacientes que no deseaban o no eran capaces de establecer una fecha para dejar de fumar entre las semanas 1 a 2, se les puede ofrecer que inicien el tratamiento y que posteriormente escojan su propia fecha para dejar de fumar en las 5 primeras semanas.

Estudio en sujetos sometidos a un nuevo tratamiento con CHAMPIX
CHAMPIX se evaluó en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 494 pacientes que habían realizado un intento anterior por dejar de fumar con CHAMPIX y no lo consiguieron o sufrieron una recaída después del tratamiento. No se incluyó a los sujetos que presentaron un acontecimiento adverso de interés durante el tratamiento anterior. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n = 249) o placebo (n = 245) durante 12 semanas de tratamiento, y se les sometió a un seguimiento de hasta 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes incluidos en este estudio habían tomado CHAMPIX en un intento por dejar de fumar en el pasado (durante un periodo total de tratamiento de dos semanas como mínimo) al menos tres meses antes de la incorporación al estudio, y llevaban fumando al menos cuatro semanas.

Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa de abstinencia confirmada por CO superior desde la semana 9 hasta la 12 y desde la semana 9 hasta la 52 en comparación con los sujetos tratados con placebo. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds ratio (IC 95%), valor p
AC* sem. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34-11,55), p < 0,0001
AC* sem. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97-20,41), p < 0,0001

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Estrategia gradual hacia el abandono del tabaco
Se ha evaluado CHAMPIX en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en 1.510 sujetos que no podían o no estaban dispuestos a dejar de fumar en un plazo de cuatro semanas, pero que estaban dispuestos a reducir gradualmente el consumo de tabaco durante un periodo de 12 semanas antes de dejarlo. Se aleatorizó a los sujetos para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas, y se les realizó un seguimiento posterior al tratamiento hasta la semana 52. Se indicó a los sujetos que debían reducir el número de cigarrillos fumados como mínimo en un 50% en las cuatro primeras semanas de tratamiento y, a continuación, reducirlo en otro 50% desde la semana cuatro hasta la semana ocho de tratamiento, con el objetivo de alcanzar la abstinencia completa a las 12 semanas. Tras la fase de reducción inicial de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una Tasa de Abstinencia Continua significativamente superior a la de los sujetos tratados con placebo; los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Champix frente a placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds ratio (IC 95%), 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

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

El perfil de seguridad de CHAMPIX en este estudio fue consistente con el de los estudios anteriores a la comercialización.

Pacientes con enfermedad cardiovascular
Se ha evaluado CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con enfermedad cardiovascular estable (distinta, o añadida a, hipertensión) que habían sido diagnosticados durante más de 2 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1 mg de CHAMPIX dos veces al día (n=353) o placebo (n=350) durante 12 semanas y posteriormente fueron controlados durante las 40 semanas posteriores al tratamiento. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas fue de 47,3% y 14,3% con vareniclina y placebo, respectivamente y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-52 fue del 19,8% (vareniclina) vs 7,4% (placebo).

Las muertes y acontecimientos cardiovasculares graves fueron adjudicados por un comité ciego. Los siguientes acontecimientos adjudicados se produjeron con una frecuencia ≥ 1% en cualquier grupo de tratamiento durante la terapia (o en el periodo de 30 días tras el tratamiento): infarto de miocardio no mortal (1,1% frente a 0,3% con CHAMPIX y placebo, respectivamente), y hospitalización por angina de pecho (0,6% frente a 1,1%). Durante el seguimiento sin tratamiento hasta la semana 52, se incluyeron entre los acontecimientos adjudicados la necesidad de revascularización coronaria (2,0% frente a 0,6%), hospitalización por angina de pecho (1,7% frente a 1,1%), y nuevo diagnostico de enfermedad vascular periférica (EVP) o admisión por un procedimiento de EVP (1,4% frente a 0,6%). Algunos de los pacientes que requirieron revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del tratamiento del infarto de miocardio no mortal y de la hospitalización por angina. Se produjo muerte cerebrovascular en un 0,3% de los pacientes del grupo de CHAMPIX y en un 0,6% de los pacientes del grupo placebo durante el periodo de 52 semanas del estudio.

Un metanálisis de 15 ensayos clínicos de ≥ 12 semanas de duración del tratamiento, incluyendo 7.002 pacientes (4.190 con CHAMPIX, 2.812 con placebo), se llevó a cabo para evaluar sistemáticamente la seguridad cardiovascular de CHAMPIX. El estudio en pacientes con una enfermedad cardiovascular estable descrito anteriormente se incluyó en el metanálisis.

El análisis de la seguridad cardiovascular clave incluía la aparición y la distribución temporal de una variable compuesta de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definidos como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Estos acontecimientos incluidos en la variable fueron asignados por un comité independiente y ciego. En

general, se produjo un pequeño número de MACE durante el tratamiento en los ensayos incluidos en el metanálisis (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Además, se produjo un número pequeño de MACE en un plazo de 30 días después del tratamiento (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

El metanálisis mostró que la exposición a CHAMPIX ocasionó un cociente de riesgo (HR) de MACE de 2,83 (intervalo de confianza de 95% desde 0,76 hasta 10,55, p=0,12) para los pacientes durante el tratamiento y 1,95 (intervalo de confianza de 95% desde 0,79 hasta 4,82, p=0,15) para los pacientes durante un plazo de 30 días después del tratamiento. Estos datos equivalen a un aumento estimado de 6,5 acontecimientos MACE y 6,3 acontecimientos MACE por 1.000 pacientes-año de exposición. El cociente de riesgo (HR) de MACE fue superior en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular adicionales aparte del tabaquismo en comparación con los pacientes sin ningún factor de riesgo cardiovascular aparte del tabaquismo. Hubo tasas similares de mortalidad por todas las causas (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) y mortalidad por causa cardiovascular (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) en los grupos de CHAMPIX en comparación con los grupos de placebo del metanálisis.

Estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico
La seguridad cardiovascular de CHAMPIX se evaluó en el estudio en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (estudio original; ver sección 5.1 - *Seguridad neuropsiquiátrica*) y en su fase de extensión sin tratamiento, el estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular, que incluyó a 4.595 de los 6.293 pacientes que completaron el estudio original (N = 8.058) y se les sometió a un seguimiento hasta la semana 52. De todos los pacientes tratados en el estudio original, 1.749 (21,7%) tuvieron un riesgo cardiovascular medio y 644 (8,0%) tuvieron un riesgo cardiovascular alto, según la puntuación de Framingham.

La variable cardiovascular principal fue el tiempo hasta la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definido como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal durante el tratamiento. Las muertes y acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité independiente y ciego.

La siguiente tabla muestra la incidencia de MACE y los cocientes de riesgo vs placebo para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento, y los valores acumulados para el tratamiento más un periodo de 30 días y hasta el final del estudio.

	CHAMPIX N = 2016	**Bupropión N = 2006**	**TSN N = 2022**	**Placebo N = 2014**
Durante el tratamiento				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% CI) vs placebo*	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Durante el tratamiento más un periodo de 30 días				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo*	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Hasta el final del estudio				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (*Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo*	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

El uso de CHAMPIX, bupropión y TSN no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares en los fumadores tratados durante un periodo de hasta 12 semanas y sometidos a un seguimiento de hasta 1 año en comparación con placebo, aunque debido al número relativamente bajo de acontecimientos en general, no se puede descartar por completo una asociación.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada
Se demostró la seguridad y eficacia de CHAMPIX (1 mg dos veces al día) para la deshabituación tabáquica en pacientes con EPOC de leve a moderada en un ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. En este estudio de 52 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas. La variable primaria de este estudio fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12 y una variable secundaria clave fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) desde la semana 9 hasta la semana 52. El perfil de seguridad de vareniclina fue comparable al notificado en otros ensayos clínicos en población general, incluyendo la seguridad pulmonar. En la tabla siguiente se muestran los resultados del 4W CQR (desde la semana 9 a la 12) y la tasa de AC (desde la semana 9 hasta la 52):

	4W CQR	**AC Sem. 9-52**
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Estudio en sujetos con historia clínica de trastorno depresivo mayor:
Se confirmó la eficacia de vareniclina en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 525 sujetos con antecedentes de trastorno depresivo mayor en los dos últimos años o que se mantenían estables bajo tratamiento. Las tasas de abstinencia en esta población fueron similares a las registradas en la población general. La tasa de abstinencia continua entre las semanas 9 y 12 fue del 35,9% en el grupo que recibió vareniclina frente al 15,6 % en el grupo placebo (Odds Ratio 3,35 (95% IC 2,16-5,21)) y entre las semanas 9 y 52 fue del 20,3% frente al 10,4% respectivamente (Odds Ratio 2,36 (95% IC 1,40-3,98)).

Los acontecimientos adversos más frecuentes (≥ 10%) en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (27,0% frente al 10,4% con el placebo), cefalea (16,8% frente al 11,2%), sueños anormales (11,3% frente al 8,2%), insomnio (10,9% frente al 4,8%) e irritabilidad (10,9% frente al 8,2%). Las escalas psiquiátricas no mostraron ninguna diferencia entre el grupo que recibió vareniclina y el que recibió placebo, ni ningún empeoramiento global de la depresión, u otros síntomas psiquiátricos durante el estudio, en ninguno de los grupos de tratamiento.

Estudio en sujetos con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo:
Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de vareniclina en un estudio doble ciego en 128 fumadores con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo, que recibían medicación antipsicótica, que fueron aleatorizados para recibir 2:1 vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas con una fase de seguimiento de 12-semanas sin medicación.

Los efectos adversos más frecuentes en los sujetos que recibían vareniclina fueron náuseas (23,8% vs. 14,0% con placebo), cefalea (10,7% vs. 18,6% con placebo) y vómitos (10,7% vs. 9,3% con placebo). Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos notificados, el insomnio era el único que se notificó en ambos grupos de tratamiento en ≥ 5% de los sujetos con una incidencia mayor en el grupo de vareniclina que en el grupo de placebo (9,5% vs. 4,7%).

En general, no hubo empeoramiento de la esquizofrenia en ninguno de los grupos de tratamiento determinado por las escalas psiquiátricas y no se produjeron cambios generales en los signos extra-piramidales.

Una mayor proporción de sujetos notificó ideación o comportamiento suicida antes de la inclusión en estudio (antecedentes) y al final del periodo de tratamiento (en Días 33 a 85 tras la última dosis del tratamiento) en el grupo de vareniclina comparado con el grupo de placebo. Durante el periodo de tratamiento, la incidencia de acontecimientos relacionados con suicidio fue similar entre los sujetos del grupo tratado con vareniclina y los sujetos del grupo tratado con placebo (11 vs. 9,3%, respectivamente). El porcentaje de sujetos con acontecimientos relacionados con suicidio durante la fase de tratamiento comparado con la fase post-tratamiento fue similar en el grupo de vareniclina, mientras que en el grupo de placebo el porcentaje fue menor en la fase post-tratamiento. Aunque no hubo suicidios, si se produjo un intento de suicidio en un sujeto tratado con vareniclina cuyos antecedentes incluían varios intentos similares. Los datos de este único estudio de deshabituación tabáquica son limitados y no son suficientes para extraer conclusiones definitivas respecto a la seguridad en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
Estudio de seguridad neuropsiquiátrico en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico: Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo que incluyó a sujetos con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N = 4074) y sujetos sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N = 3984). Sujetos entre 18 y 75 años de edad que fumaban 10 o más cigarrillos al día se aleatorizaron en una proporción 1:1:1:1 para recibir tratamiento con 1 mg de vareniclina dos veces al día, 150 mg de bupropión de liberación prolongada dos veces al día, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) con 21 mg / día y reducción progresiva o placebo durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, seguidas por otras 12 semanas postratamiento.

La variable primaria de seguridad fue una combinación de los siguientes acontecimientos adversos neuropsiquiátricos (NPS): manifestaciones de ansiedad graves, depresión, sensación anormal, u hostilidad o manifestaciones de agitación moderadas o graves, agresividad, trastorno delirante, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio consumado.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte no psiquiátrica**.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte no psiquiátrica N = 3984			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Número de pacientes tratados	990	989	1006	999
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AA, acontecimiento adverso; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Los índices de los eventos según la variable compuesta fueron bajos en todos los grupos de tratamiento y fueron similares o inferiores para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. El uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte no psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % fueron menores que cero o incluyeron el cero).

El porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) 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 no psiquiátrica N = 3984			
	Vareniclina **N = 990** **n (%)**	**Bupropión** **N = 989** **n (%)**	**TSN** **N = 1006** **n (%)**	**Placebo** **N = 999** **n (%)**
Durante el tratamiento				
Número evaluado	988	983	996	995
Comportamiento 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				
Número evaluado	807	816	800	805
Comportamiento 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)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo un suicidio consumado, que se produjo durante el tratamiento en un sujeto de la cohorte no psiquiátrica tratado con placebo.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte psiquiátrica**. También se muestran los componentes individuales de la variable.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte psiquiátrica N = 4074			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
Número de pacientes tratados	1026	1017	1016	1015
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Componentes de la variable primaria de los AA NPS n (%):	5 (0,5)	4 (0,4)		
Ansiedad[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresión[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
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 (0,8)
Trastornos delirantes[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0

	Cohorte psiquiátrica N = 4074			
	Vareniclina	**Bupropión**	**TSN**	**Placebo**
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 consumado[b]			0	0
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AA, acontecimiento adverso; [a]grado = AA de intensidad grave; [b]grado = AA de intensidad moderada y grave; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo más eventos notificados en pacientes de la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento comparado con la cohorte no psiquiátrica, y la incidencia de eventos según la variable compuesta fue mayor para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. Sin embargo, el uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % incluyeron el cero).

En la cohorte psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) 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 (%)**	**TSN** **N = 1016** **n (%)**	**Placebo** **N = 1015** **n (%)**
Durante el tratamiento				
Número evaluado	1017	1012	1006	1006
Comportamiento 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				
Número evaluado	833	836	824	791
Comportamiento 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)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

No se notificó ningún suicidio consumado en la cohorte psiquiátrica.

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en sujetos tratados con vareniclina en este estudio fueron similares a los observados en los estudios previos a la comercialización.

En ambas cohortes, los sujetos tratados con vareniclina mostraron una superioridad estadística de abstinencia confirmada por CO desde la semana 9 hasta la semana 12 y desde la semana 9 hasta la semana 24 comparado con sujetos tratados con bupropión, parches de nicotina y placebo (ver siguiente tabla).

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

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

AC = índice de abstinencia continua; IC = intervalo de confianza; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Metanálisis y estudios observacionales de seguridad neuropsiquiátrica:
Los análisis de los datos de ensayos clínicos no han mostrado evidencias de un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves con vareniclina en comparación con placebo. Además, los estudios observacionales independientes no han respaldado un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes a los que se les prescribió terapia sustitutiva con nicotina (TSN) o bupropión.

Interrupción de tratamiento
La tasa de interrupción de tratamiento por las reacciones adversas fue el 11,4% para vareniclina comparado con el 9,7% para placebo. En este grupo, las tasas de interrupción de tratamiento para las reacciones más frecuentes en los pacientes tratados con vareniclina fueron tal y como se enumeran a continuación: náuseas (2,7% frente a 0,6% para placebo), cefalea (0,6% frente a 1,0% para placebo), insomnio (1,3% frente a 1,2% para placebo) y sueños anormales (0,2% frente a 0,2% para placebo).

Análisis de ensayos clínicos:

Se realizó un metanálisis de 5 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, incluyendo 1.907 pacientes (1.130 con vareniclina, 777 con placebo), para evaluar la ideación y el comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS). Este metanálisis incluía un ensayo (N = 127) en pacientes con antecedentes de esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos, y otro ensayo (N = 525) en pacientes con antecedentes de depresión. Los resultados no mostraron ningún aumento en la incidencia de ideación y/o comportamiento suicida en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, tal como se puede observar en la siguiente tabla. De los 55 pacientes que comunicaron ideación o comportamiento suicida, 48 (24 con vareniclina, 24 con placebo) procedían de dos ensayos que incluían pacientes con antecedentes de esquizofrenia/trastornos esquizoafectivos, o de depresión. Pocos pacientes comunicaron estos acontecimientos en los otros tres ensayos (4 con vareniclina, 3 con placebo).

Número de pacientes y cociente de riesgo para ideación y/o comportamiento suicida comunicado respecto a C-SSRS a partir de un metanálisis de 5 ensayos clínicos que comparaban vareniclina y placebo:

	Vareniclina (N = 1.130)	**Placebo** (N = 777)
Pacientes con ideación y/o comportamiento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Años-paciente de exposición	325	217
Cociente de riesgo # (RR; IC 95%)	0,79 (0,46, 1,36)	

* De estos, un paciente de cada grupo de tratamiento comunicó comportamiento suicida
** Pacientes con acontecimientos hasta 30 días después del tratamiento; % no ponderado por el estudio
# RR de las tasas de incidencia por 100 años-paciente

Se realizó un metanálisis de 18 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina. Estos ensayos incluían los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizaban la escala C-SSRS, y un total de 8.521 pacientes (5.072 con vareniclina, 3.449 con placebo), algunos de los cuales sufrían trastornos psiquiátricos. Los resultados mostraron una incidencia similar de los efectos adversos neuropsiquiátricos combinados, aparte de los trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un cociente de riesgo (RR) de 1,01 (IC 95%: 0,89-1,15). Los datos agrupados procedentes de estos 18 ensayos muestran una tasa de incidencia similar de las diferentes categorías de acontecimientos psiquiátricos en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La siguiente tabla describe las categorías notificadas con mayor frecuencia (≥ 1%) de acontecimientos adversos relativos a la seguridad psiquiátrica aparte de los trastornos y las alteraciones del sueño.

Acontecimientos adversos psiquiátricos que ocurrieron en ≥ 1% de los pacientes según los datos agrupados de 18 ensayos clínicos:

	Vareniclina (N = 5.072)	**Placebo** (N = 3.449)
Trastornos y síntomas de ansiedad	253 (5,0)	206 (6,0)
Trastornos y alteraciones por estado de ánimo deprimido	179 (3,5)	108 (3,1)
Trastornos y alteraciones del estado de ánimo NCOC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCOC = No clasificados bajo otro concepto
Los recuentos (porcentajes) corresponden al número de pacientes que han comunicado el acontecimiento.

Estudios observacionales

Cuatro estudios observacionales, cada uno de ellos con un número de 10.000 a 30.000 usuarios de vareniclina en los análisis ajustados, compararon el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves, incluida la hospitalización neuropsiquiátrica y la autoagresión tanto mortal como no mortal, en

pacientes tratados con vareniclina respecto a pacientes a los que se había prescrito TSN o bupropión. Todos los estudios fueron estudios retrospectivos de cohortes donde se incluían pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios empleaban métodos estadísticos para controlar los factores de confusión, incluida la prescripción preferencial de vareniclina a pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de confusión residual.

Dos de los estudios no detectaron ninguna diferencia en el riesgo de hospitalización neuropsiquiátrica entre los usuarios de vareniclina y los de parches de nicotina (cociente de riesgo [HR] de 1,14; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,56–2,34 en el primer estudio y 0,76; IC 95%: 0,40-1,46 en el segundo estudio). La capacidad para detectar diferencias en estos dos estudios era limitada. El tercer estudio no notificó ninguna diferencia en el riesgo de acontecimientos adversos psiquiátricos diagnosticados durante una visita al servicio de urgencias o un ingreso en el hospital entre los usuarios de vareniclina y los de bupropión (HR 0,85; IC 95%: 0,55-1,30). Según los informes poscomercialización, el bupropión podría estar asociado con efectos adversos neuropsiquiátricos.

El cuarto estudio no demostró ninguna evidencia de mayor riesgo de autoagresión tanto mortal como no mortal (HR de 0,88; IC 95%: 0,52-1,49) en pacientes a los que se recetó vareniclina en comparación con los pacientes a los que se recetó TSN. La incidencia de suicidio detectado fue rara durante los tres meses después de que los pacientes iniciaran cualquier tratamiento con fármacos (dos casos en 31.260 usuarios de vareniclina y seis casos en 81.545 usuarios de TSN).

Estudio de cohortes de mujeres embarazadas

Un estudio de cohortes poblacional comparó recién nacidos expuestos a CHAMPIX en el útero (N = 335) con recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo (N = 78.412) y recién nacidos de madres no fumadoras (N = 806.438). En este estudio, los recién nacidos expuestos a CHAMPIX en el útero en comparación con los recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo tuvieron tasas más bajas de malformaciones congénitas (3,6% vs 4,3%), muerte fetal (0,3% vs 0,5%), parto prematuro (7,5% vs 7,9%), tamaño pequeño para la edad gestacional (12,5% vs 17,1%) y ruptura prematura de membranas (3,6% vs 5,4%).

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de vareniclina se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en 312 pacientes de 12 a 19 años, que fumaban un promedio de al menos 5 cigarrillos al día durante los 30 días anteriores a la inclusión, y que tuvieron una puntuación de al menos 4 en el test de Fagerström de dependencia de la nicotina. Los pacientes fueron estratificados por edad (12-16 años y 17-19 años) y por peso corporal (≤ 55 kg y > 55 kg). Después de una titulación de dos semanas, los pacientes aleatorizados a vareniclina con un peso corporal > 55 kg recibieron 1 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis baja), mientras que los pacientes con un peso corporal ≤ 55 kg recibieron 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg una vez al día (grupo de dosis baja). Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de un período sin tratamiento de 40 semanas, junto con asesoramiento apropiado para su edad durante todo el estudio.

La siguiente tabla del estudio pediátrico anterior muestra una comparación de las tasas de abstinencia continua (AC) de las semanas 9 a 12, confirmadas con la prueba de cotinina en orina, para el conjunto completo de análisis de la población general del estudio y la población de 12 a 17 años.

Tasas de AC 9-12 (%)	General n/N (%)	12 a 17 años n/N (%)
Dosis alta de vareniclina	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Dosis baja de vareniclina	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Comparaciones entre tratamientos	**Odds ratio en las tasas de AC 9-12 (IC 95 %) [valor p]**	
Dosis alta de vareniclina *vs.* placebo	1,18 (0,59, 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50, 2,56) [0,7753]
Dosis baja de vareniclina *vs.* placebo	1,73 (0,88, 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06, 4,89) [0,0347]*

** Este valor p no se considera estadísticamente significativo. Las pruebas estadísticas preespecificadas dejaron de realizarse después de que la comparación del tratamiento con dosis altas de vareniclina vs. placebo en el estudio general no alcanzara significación estadística.*

IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos aleatorizados; n = número de sujetos que, en cada visita de las semanas 9 a 12 (inclusive), notificaron que no fumaban ni usaban otros productos con nicotina desde la última visita del estudio/último contacto (en el inventario de uso de nicotina) y para los que en todas estas visitas se confirmó que habían dejado de fumar según la prueba de cotinina en orina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de vareniclina ocurren generalmente a las 3-4 horas después de la administración. Después de la administración de dosis múltiples orales a voluntarios sanos, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario a los 4 días. La absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis.

Distribución

Vareniclina se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro. El volumen aparente de distribución llega a los 415 litros (% CV = 50) en estado estacionario. La unión de vareniclina a proteína plasmática es baja ($\leq$ 20%) e independiente tanto de la edad como de la función renal. En roedores, vareniclina atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

Biotransformación

Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos. Los metabolitos menores en orina incluyen N-carbamoilglucuronido de vareniclina e hidroxivareniclina. En circulación, vareniclina supone un 91% de los productos relacionados. Los metabolitos circulantes menores incluyen N-carbamoilglucuronido de vareniclina y n-glucosilvareniclina.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las enzimas del citocromo P450 (IC50>6.400 ng/ml). Las enzimas P450 estudiadas fueron: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. En hepatocitos humanos in vitro, vareniclina ha demostrado no inducir la actividad de los enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. Por tanto, es poco probable que vareniclina modifique la farmacocinética de aquellos compuestos que se metabolizan principalmente a través de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La semivida de eliminación de vareniclina es de aproximadamente 24 horas. La eliminación renal de vareniclina se produce principalmente por la filtración glomerular junto con secreción tubular activa a través del transportador catiónico orgánico, OCT2 (ver sección 4.5).

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vareniclina debidas a la edad, raza, sexo, condición de fumador, o uso de medicamentos concomitantes, tal y como se demuestra en los estudios farmacocinéticos específicos y en los análisis farmacocinéticos en poblaciones.

Insuficiencia hepática
Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de vareniclina no debe estar afectada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de vareniclina se mantuvo inalterada en los sujetos con insuficiencia renal leve (eliminación creatinina estimada > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (eliminación creatinina estimada ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min), la exposición a vareniclina aumentó 1,5 veces comparada con los sujetos con una función renal normal (eliminación creatinina estimada > 80 ml/min). En los sujetos con insuficiencia renal grave (eliminación creatinina estimada < 30 ml/min), la exposición de vareniclina aumentó 2,1 veces. En los sujetos con enfermedad renal de estadio terminal (ESRD), vareniclina fue eliminado eficazmente mediante hemodiálisis (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada
La farmacocinética de vareniclina en pacientes ancianos con función renal normal (65-75 años) es similar a la de adultos más jóvenes (ver sección 4.2). Para pacientes con la función renal reducida ver sección 4.2.

Población pediátrica
Se han estudiado dosis únicas y múltiples de vareniclina, que eran dosis aproximadamente proporcionales en el rango de dosis estudiado entre 0,5 a 2 mg al día, en pacientes pediátricos de 12 a 17 años (inclusive). Se evaluó la exposición sistémica en el estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal > 55 kg, mediante el AUC(0-24), que era comparable al observado con las mismas dosis en población adulta. Cuando se administró 0,5 mg dos veces al día la exposición a vareniclina en estado estacionario era, en promedio, superior (en apropiadamente un 40%) en pacientes adolescentes con un peso corporal ≤ 55 en comparación a la observada en población adulta. No se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 4.2 y 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embriofetal. En ratas macho tratadas durante 2 años con vareniclina, hubo un aumento en la incidencia de hibernomas (tumor de grasa parda) relacionado con la dosis. En las camadas de ratas preñadas que recibieron vareniclina hubo una reducción de la fertilidad y aumentos en la respuesta por sobresalto auditivo (ver sección 4.6). Estos efectos se observaron solo a niveles de exposición considerados como un exceso suficiente de la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Los datos preclínicos indican que vareniclina tiene propiedades de refuerzo aunque con menor potencia que la nicotina. En los estudios clínicos en humanos, vareniclina evidenció un bajo potencial de abuso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Comprimidos de 0,5 y 1 mg
Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Comprimido de 0,5 mg
Hipromelosa
Dióxido de Titanio (E171)
Macrogol 400
Triacetina

Comprimido de 1 mg
Hipromelosa
Dióxido de Titanio (E171)
Laca alumínica de carmín de índigo E132
Macrogol 400
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blísteres: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases para el inicio del tratamiento

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio que contienen 1 blíster transparente con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg y un segundo blíster transparente con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio que contienen 1 blíster transparente con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg y un segundo blíster transparente que contiene 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en una caja.

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio que contienen 1 blíster transparente con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg y 1 blíster transparente con 28 o 2 blísteres transparentes con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Una caja exterior que contiene:

Blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio que contienen un blíster transparente con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg y 1 blíster transparente con 28 o 2 blísteres transparentes con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado y blísteres de PCTFE/PVC con una parte posterior de lámina de aluminio en dos acondicionamientos exteriores de cartón termosellado que contienen cada uno 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envases de inicio del tratamiento:

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/025

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización*:* 26/septiembre/2006
Fecha de la última revalidación*:* 29/junio/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100
Ascoli Piceno (AP)
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

No procede.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de mantenimiento
Envase de cartón termosellado que contiene 2 o 4 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina o 2 blísteres con 28 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase de mantenimiento que contiene
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
números 1 a 14
números 1 a 28
símbolo del sol
símbolo de la luna

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 14 y 28 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de mantenimiento
Envase de cartón termosellado que contiene 2 o 4 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina o 2 blísteres con 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase de mantenimiento que contiene
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
números 1 a 14
números 1 a 28
símbolo del sol
símbolo de la luna

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 14 y 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de mantenimiento
Envase de cartón termosellado que contiene 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina o 4 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina o 8 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina o 10 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
112 comprimidos recubiertos con película
140 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

símbolo del sol
símbolo de la luna

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase para el inicio del tratamiento de 2 semanas
Envase de cartón termosellado que contiene 1 blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 1 blíster con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg ó 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase para el inicio del tratamiento que contiene
Comprimidos recubiertos con película
11 x 0,5 mg y 14 x 1 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Inicio el día 1
El día en que deje de fumar deberá ser, por regla general, entre el día 8 y el día 14.
Para dejar de fumar de forma gradual, consulte las instrucciones de administración que figuran en el prospecto.

Semana 1
Semana 2

Números 1 a 14
símbolo del sol
símbolo de la luna

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto
No contiene un comprimido

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase para el inicio del tratamiento
Envase de cartón con 1 blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 1 blíster con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg o 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
11 x 0,5 mg y 14 x 1 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

símbolo del sol
símbolo de la luna

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

símbolo del sol
símbolo de la luna

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase para el inicio del tratamiento de 4 semanas
Envase de cartón termosellado que contiene 1 blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina y 1 blíster con 28 o 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg ó 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase para el inicio del tratamiento de 4 semanas

11 x 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
y
42 x 1 mg comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Inicio el día 1
El día en que deje de fumar deberá ser, por regla general, entre el día 8 y el día 14.
Para dejar de fumar de forma gradual, consulte las instrucciones de administración que figuran en el prospecto.

Semana 1
Semana 2-4

Números 1 a 28
símbolo del sol
símbolo de la luna

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto
No contiene comprimidos

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Un blíster con 28 o 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase para el inicio del tratamiento de 12 semanas
Una caja exterior que contiene:
1 envase de cartón termosellado que contiene 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina y 1 blíster con 28 o 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina y 2 envases de cartón termosellado que contienen cada uno 2 blísteres con 28 o 4 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior.

Contiene blue box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg o 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase para el inicio del tratamiento de 12 semanas
que contiene:
11 x 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
y
154 x 1 mg comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Inicio el día 1
El día en que deje de fumar deberá ser, por regla general, entre el día 8 y el día 14.
Para dejar de fumar de forma gradual, consulte las instrucciones de administración que figuran en el prospecto.

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/025

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA
Envase para el inicio del tratamiento de 4 semanas
Envase de cartón termosellado que contiene 1 blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina y 1 blíster con 28 o 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior.

No contiene blue box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg o 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase para el inicio del tratamiento de 4 semanas que contiene:
11 x 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
y
42 x 1 mg comprimidos recubiertos con película

No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Inicio el día 1
El día en que deje de fumar deberá ser, por regla general, entre el día 8 y el día 14.
Para dejar de fumar de forma gradual, consulte las instrucciones de administración que figuran en el prospecto.

Semana 1
Semana 2-4

Números 1 a 28
símbolo del sol
símbolo de la luna

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto
No contiene comprimidos

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/025

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster con 11 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina y 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Un blíster con 28 o 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA
Envase de mantenimiento
Envase de cartón termosellado que contiene 2 blísteres con 28 o 4 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina – acondicionamiento interior y exterior

No contiene blue box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase de mantenimiento que contiene
56 comprimidos recubiertos con película

No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
números 1 a 14
números 1 a 28
símbolo del sol
símbolo de la luna

No utilizar si el estuche ha sido abierto.

Mantenga el estuche intacto

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/025

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Un blíster con 28 o 2 blísteres con 14 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina, tarjeta termosellada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
vareniclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logo del Titular de la Autorización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Bote de polietileno de alta densidad (HDPE) conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta para el bote de polietileno de alta densidad (HDPE) conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película de 0,5 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la AC)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Bote de polietileno de alta densidad (HDPE) conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta para el bote de polietileno de alta densidad (HDPE) conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de vareniclina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX 1 mg
Comprimidos recubiertos con película
vareniclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la AC)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/360/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película
vareniclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CHAMPIX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CHAMPIX
3. Cómo tomar CHAMPIX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CHAMPIX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CHAMPIX y para qué se utiliza

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

CHAMPIX puede ayudar a aliviar la ansiedad y el síndrome de abstinencia asociados con dejar de fumar.

CHAMPIX también puede reducir el placer que provocan los cigarrillos si fuma durante el tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CHAMPIX

No tome CHAMPIX

- Si es alérgico a vareniclina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar CHAMPIX.

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

Efectos de dejar de fumar
Los efectos de los cambios producidos en su organismo como resultado de dejar de fumar, con o sin el tratamiento con CHAMPIX, pueden alterar la acción de otros medicamentos. Por consiguiente, en algunos casos puede ser necesario un ajuste de dosis. Ver a continuación más detalles en "Otros medicamentos y CHAMPIX".

Dejar de fumar, con o sin tratamiento, se ha relacionado en algunas personas con un riesgo mayor de experimentar cambios en la forma de pensar o del comportamiento, sensación de depresión y ansiedad y pueden asociarse con un empeoramiento de un trastorno psiquiátrico. Si tiene antecedentes de trastorno psiquiátrico debe comentarlo con su médico.

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

Convulsiones
Antes de iniciar el tratamiento con CHAMPIX, informe a su médico si ha tenido convulsiones o si es epiléptico. Algunas personas han observado convulsiones durante el tratamiento con CHAMPIX.

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

Reacciones cutáneas
Se han notificado casos de erupción cutánea potencialmente mortal (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme) con el uso de Champix. Si desarrolla una erupción o si le brotan ampollas o se descama la piel, debe dejar de tomar Champix y solicitar atención médica de urgencia.

Niños y adolescentes
No está recomendado el uso de CHAMPIX en pacientes pediátricos ya que no se ha demostrado su eficacia.

Uso de CHAMPIX con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

Si tiene una enfermedad renal grave debe evitar tomar cimetidina (medicamento para problemas gástricos) al mismo tiempo que CHAMPIX ya que esto puede causar aumento de los niveles en sangre de CHAMPIX.

Uso de CHAMPIX con otras terapias para dejar de fumar
Consulte con su médico antes de utilizar CHAMPIX en combinación con otras terapias para dejar de fumar.

Uso de CHAMPIX con alimentos y bebidas
Ha habido algunos informes de aumento de los efectos intoxicantes del alcohol en pacientes que toman CHAMPIX. No obstante, se desconoce si CHAMPIX aumenta los efectos del alcohol.

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

Es preferible evitar el uso de CHAMPIX mientras esté embarazada. Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada.

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

Conducción y uso de máquinas
CHAMPIX se puede relacionar con mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento transitoria. No debe conducir, manejar maquinaria compleja o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa hasta que conozca si este medicamento afecta a su capacidad para llevar a cabo estas actividades.

CHAMPIX contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar CHAMPIX

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

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

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

CHAMPIX se presenta como comprimidos blancos (0,5 mg) y comprimidos azul claro (1 mg). Empezará con los comprimidos blancos y normalmente pasará a los azul claro. Ver a continuación la tabla con las instrucciones de administración habituales que debe seguir desde el Día 1.

Semana 1	**Dosis**
Día 1 - 3	Del día 1 al día 3, debe tomar un comprimido recubierto con película blanco de CHAMPIX 0,5 mg una vez al día.
Día 4 - 7	Del día 4 al día 7, debe tomar un comprimido recubierto con película blanco de CHAMPIX 0,5 mg dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día.

Semana 2	
Día 8 – 14	Del día 8 al día 14, debe tomar un comprimido recubierto con película azul claro de CHAMPIX 1 mg dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día.

Semanas 3 - 12	
Día 15 - Fin del tratamiento	Del día 15 al fin del tratamiento, debe tomar un comprimido recubierto con película azul claro de CHAMPIX 1 mg dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día.

Si ha dejado de fumar después de 12 semanas de tratamiento, su médico puede recomendarle 12 semanas de tratamiento adicional con CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día para ayudarle a no volver a fumar.

Si no puede o no está dispuesto a dejar de fumar de forma inmediata, debe reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho periodo de tratamiento. A continuación, deberá seguir tomando CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día durante otras 12 semanas, lo que suma un total de 24 semanas de tratamiento.

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

Si tiene problemas de riñón, debe consultar a su médico antes de tomar CHAMPIX. Usted puede necesitar una dosis menor.

CHAMPIX se administra por vía oral.
Los comprimidos deben tragarse enteros con agua o pueden tomarse con o sin alimentos.

Si toma más CHAMPIX del que debe
Si usted ha tomado accidentalmente más CHAMPIX de lo que su médico prescribió, consulte inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano. Lleve su caja de comprimidos.

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

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Dejar de fumar con o sin tratamiento puede producir distintos síntomas, que pueden incluir cambios de humor (como sentirse deprimido, irritable, frustrado o ansioso), insomnio, dificultad para concentrarse, disminución del ritmo cardíaco y aumento del apetito o aumento de peso.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

    - Sed excesiva
    - Indisposición o sensación de infelicidad, pensamiento lento
    - Ictus
    - Tensión muscular aumentada, dificultades en el habla, dificultades en la coordinación, disminución del sentido del gusto, alteración del patrón de sueño
    - Alteraciones de la vista, decoloración del globo ocular, pupilas dilatadas, sensibilidad a la luz, miopía, ojos llorosos
    - Latido cardíaco irregular o alteraciones en el ritmo cardíaco
    - Dolor de garganta, ronquido
    - Sangre en el vómito, heces anormales, lengua saburral
    - Articulaciones entumecidas, dolor en las costillas
    - Glucosa en la orina, volumen y frecuencia de orina aumentados
    - Secreción vaginal, cambios en la capacidad sexual
    - Sensación de frío, quiste
    - Diabetes
    - Sonambulismo
    - Pérdida de contacto con la realidad e incapacidad para pensar o juzgar con claridad (psicosis)
    - Comportamiento anormal
    - Reacciones cutáneas graves incluyendo eritema multiforme (un tipo de erupción) y Síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave con ampollas en la piel, boca y alrededor de los ojos y genitales)
    - Reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema (hinchazón de cara, boca o garganta)

- Frecuencia no conocida

    - Pérdida del conocimiento transitoria

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de CHAMPIX

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase tarjeta o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blísteres: Conservar por debajo de 30°C
Frasco: Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CHAMPIX

- El principio activo es vareniclina.
- Cada comprimido recubierto con película de 0,5 mg contiene 0,5 mg de vareniclina (como tartrato)
- Cada comprimido recubierto con película de 1 mg contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato)
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido - CHAMPIX 0,5 mg y 1 mg comprimidos recubiertos con película
Celulosa microcristalina Hidrogenofosfato de calcio anhidro Croscarmelosa sódica (ver sección 2 "CHAMPIX contiene sodio" Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido - CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa Dióxido de titanio (E171) Macrogol 400 Triacetina

Recubrimiento del comprimido - CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa Dióxido de titanio (E171) Macrogol 400 Laca alumínica de carmín de índigo (E132) Triacetina

Aspecto del producto y contenido del envase

- CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos con forma capsular modificada, recubiertos con película y de color blanco, marcados con "*Pfizer*" y "CHX 0.5"

- CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos con forma capsular modificada, recubiertos con película y de color azul claro, marcados con "*Pfizer*" y "CHX 1.0"

CHAMPIX está disponible en las siguientes presentaciones de envase:

- Envase de inicio del tratamiento que contiene 2 blísteres; 1 blíster transparente con 11 comprimidos de CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película y 1 blíster transparente con 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en caja de cartón.
- Envase de inicio del tratamiento que contiene 2 blísteres; 1 blíster transparente con 11 comprimidos de CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película y 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película y 1 blíster transparente con 28 o 2 blísteres transparentes con 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en caja de cartón.
- Envase de inicio del tratamiento en una caja exterior que contiene 1 envase con 1 blíster transparente con 11 comprimidos de CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película y 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película y 1 blíster transparente con 28 o 2 blísteres transparentes con 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en caja de cartón y 2 envases que contienen 2 blísteres

transparentes con 28 o 4 blísteres transparentes con 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en caja de cartón.
- Envases de seguimiento (mantenimiento) que contienen 2 o 4 blísteres transparentes con 14 o 2 blísteres transparentes con 28 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en caja de cartón.
- Envases de seguimiento (mantenimiento) que contienen 2 o 4 blísteres transparentes con 14 o 2 blísteres transparentes con 28 comprimidos de CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película en caja de cartón.
- Envase de inicio del tratamiento que contiene 2 blísteres; 1 blíster transparente con 11 comprimidos de CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película y 1 blíster transparente con 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en una caja.
- Envases de seguimiento (mantenimiento) que contienen 2, 4, 8 o 10 blísteres transparentes con 14 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película en una caja.
- Frasco de HDPE blanco sellado con tapa roscada a prueba de niños en una caja, que contiene 56 comprimidos de CHAMPIX 1 mg comprimidos recubiertos con película.
- Frasco de HDPE blanco sellado con tapa roscada a prueba de niños en una caja, que contiene 56 comprimidos de CHAMPIX 0,5 mg comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

o

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100
Ascoli Piceno (AP)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420 283 004 111

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 2514000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.