

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Champix®
Vareniclina
Tabletas
0.5 mg, 1 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Champix

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vareniclina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Tartrato de Vareniclina equivalente a</i>	<i>0.5 mg</i>	<i>1 mg</i>
<i>De Vareniclina</i>		
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La vareniclina está indicada como terapia para dejar de fumar

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción

La concentración plasmática máxima de vareniclina se alcanza aproximadamente 3 a 4 horas después de su administración oral. Tras la administración de múltiples dosis orales de vareniclina en voluntarios sanos, la concentración en estado estacionario se alcanzó dentro del lapso de 4 días. La absorción de la vareniclina es virtualmente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de la vareniclina no se ve afectada por los alimentos, ni por la hora del día en que se dosifique.

Distribución

La vareniclina se distribuye hacia los tejidos, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC). El volumen de distribución promedio en el estado estacionario es de 415 litros (%CV=50). La unión a las proteínas plasmáticas de la vareniclina es bajo ($\leq 20\%$) e independiente de la edad y la función renal.

Metabolismo

La vareniclina sufre muy poco metabolismo, con 92% de excreción en la orina en forma inalterada y menos del 10% excretada como metabolitos. Los metabolitos menores en la orina, incluyen al N-carbamoilglucurónido de vareniclina y a la hidroxivareniclina. En la circulación, la vareniclina explica el 91% del material relacionado con la droga. Los metabolitos circulantes menores, incluyen al N-carbamoilglucurónido de vareniclina y a la N-glucosilvareniclina.

Excreción

La vida media de eliminación de la vareniclina es aproximadamente de 24 horas. La eliminación renal de la vareniclina se produce principalmente por filtración glomerular, con secreción tubular activa por medio del transportador de cationes orgánicos, OCT2.

Linealidad/No-linealidad

La vareniclina exhibe una cinética lineal cuando se administra en dosis únicas (0.1 a 3 mg) o repetidas (1 a 3 mg/día).

FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES:

No existen diferencias clínicamente significantes en la farmacocinética de la vareniclina, debido a la edad, raza, género, la condición de fumador o el uso de medicaciones concomitantes, tal como lo mostraron estudios farmacocinéticos específicos y en análisis farmacocinéticos poblacionales.

Pacientes con daño hepático:

Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de la vareniclina no debería verse afectada en pacientes con daño hepático. (Ver la sección Dosis y Vía de Administración – *Pacientes con insuficiencia hepática*)

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de la vareniclina no sufrió cambios en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada > 50 mL/min y ≤ 80 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina estimada ≥ 30 mL/min y ≤ 50 mL/min), la exposición a la vareniclina aumentó 1,5-veces en comparación con los pacientes con función renal normal (depuración de creatinina estimada > 80 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min), la exposición a la vareniclina aumentó 2,1-veces. En los pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), la vareniclina puede ser depurada eficientemente mediante hemodiálisis. (Ver la sección Dosis y Vía de Administración - *Pacientes con insuficiencia renal*)

Uso en pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de la vareniclina en pacientes de edad avanzada (65-75 años de edad) con función renal normal, es similar a la de pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal severa. (Ver la sección Dosis y Vía de Administración – *Pacientes con insuficiencia renal*)

Uso en pacientes pediátricos:

La farmacocinética de dosis única y múltiple de vareniclina se ha investigado inclusive en pacientes pediátricos de entre 12 y 17 años de edad siendo aproximadamente proporcional a la dosis en adultos dentro de un rango de 0.5 a 2 mg. En estado estacionario la exposición sistémica en el paciente adolescente con peso corporal > 55 kg, según la evaluación del área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) (0-24), fue comparable a la observada para la misma dosis en la población adulta. Con la dosis de 0.5 mg dos veces al día, la exposición diaria de la vareniclina en estado estacionario fue, en promedio, mayor (aproximadamente un 40%) en paciente adolescente con peso ≤ 55 kg en comparación con la observada en la población adulta. (Ver la sección Dosis y Vía de Administración: *Uso en pacientes pediátricos*)

Propiedades Farmacodinámicas.

La vareniclina se une con alta afinidad y selectividad a los receptores neuronales de la acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$, en donde actúa como un agonista parcial – o sea, es un compuesto que tiene ambas actividades; agonista, con una eficacia intrínseca inferior a la nicotina, y la actividad antagónica en presencia de nicotina.

Los estudios electrofisiológicos *in vitro* y los estudios neuroquímicos *in vivo*, demostraron que la vareniclina se une a los receptores neuronales de acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$ y estimula la actividad mediada por los receptores, pero en un grado significativamente menor que el de la nicotina. La nicotina compite por el mismo sitio de unión $\alpha 4\beta 2$ nAChR en humanos, el cual tiene una afinidad más alta a vareniclina. Por lo tanto, la vareniclina puede bloquear eficazmente la capacidad de la nicotina para activar completamente a los receptores $\alpha 4\beta 2$ y el sistema dopaminérgico mesolímbico, el mecanismo neuronal subyacente en la gratificación y el reforzamiento que se experimentan al fumar. La vareniclina es altamente selectiva y se une con mayor potencia a los receptores del subtipo $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0.15$ nM), que a otros receptores

nicotínicos comunes ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i= 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i= 3,400$ nM) o a receptores o transportadores no-nicotínicos ($K_i > 1\mu M$, con excepción de los receptores 5-HT3: $K_i=350$ nM).

La eficacia de la vareniclina para dejar de fumar, es el resultado de la actividad agonista parcial de la vareniclina en el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$, donde su unión al mismo produce el efecto suficiente para aliviar los síntomas de dependencia y abstinencia (actividad agonista), mientras que simultáneamente provoca un bloqueo de los efectos de gratificación y refuerzo del consumo de cigarrillos, al evitar la unión de la nicotina a los receptores $\alpha 4\beta 2$ (actividad antagonista).

Eficacia Clínica y Seguridad:

La eficacia de la vareniclina para dejar de fumar, fue demostrada en 3 estudios clínicos previos a la comercialización que incluyeron a fumadores crónicos (≥ 10 cigarrillos al día). Recibieron vareniclina 1mg dos veces al día 2619 pacientes (titulada durante la primera semana), 669 pacientes recibieron bupropión 150 mg dos veces al día (también titulado) y 684 pacientes recibieron placebo.

Estudios Clínicos Comparativos:

Dos estudios clínicos con diseño idéntico doble-ciego, compararon prospectivamente la eficacia de la vareniclina (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación prolongada (150 mg dos veces al día) y placebo, para dejar de fumar. En estos estudios de 52 semanas de duración, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguidas por una fase sin tratamiento de 40 semanas.

En todos los estudios, se les entregó a los participantes un folleto educativo para dejar de fumar y se les brindó en cada visita semanal de tratamiento una charla de asesoramiento para dejar de fumar de 10 minutos de duración, de acuerdo con los lineamientos de la Agencia de Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud [Agency for Healthcare Research and Quality]. Los participantes fijaron una fecha para dejar de fumar (fecha establecida de cesación (FEC) o día D) y la administración comenzó 1 semana antes de esta fecha.

El punto final primario de los dos estudios fue la confirmación por monóxido de carbono exhalado (CO) del índice de abandono continuó durante 4 semanas (IAC-4S) desde la semana 9 hasta la semana 12. El punto final primario demostró superioridad estadística de la vareniclina frente al bupropión y el placebo.

Después de la fase sin tratamiento de 40 semanas, el punto final secundario clave para ambos estudios fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) en la semana 52. La AC se definió como la proporción de todos los pacientes tratados que no fumaran (ni siquiera una fumada de un cigarrillo) desde la Semana 9 hasta la Semana 52 y que no tuvieran una medición de CO exhalado > 10 ppm. El IAC-4S (semanas 9 hasta 12) y el índice AC (semanas 9 hasta 52) de los estudios 1 y 2 están incluidos en la siguiente tabla:

	Estudio 1 (n = 1022)		Estudio 2 (n = 1023)	
	IAC-4S	AC 9-52S	IAC-4S	AC 9-52S
Vareniclina	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%
Cociente de probabilidades Vareniclina vs. placebo	3.91 p<0.0001	3.13 p<0.0001	3.85 p<0.0001	2.66 p<0.0001
Cociente de probabilidades Vareniclina vs. bupropión	1.96 p<0.0001	1.45 p=0.0640	1.89 p<0.0001	1.72 p=0.0062

Efectos sobre la ansiedad, la abstinencia y el reforzamiento de fumar reportados por los Pacientes:

Durante el tratamiento activo en ambos Estudios 1 y 2, los síntomas de ansiedad y abstinencia fueron significativamente más reducidos en los pacientes aleatorizados a vareniclina, que en los del grupo placebo. Además, la vareniclina disminuyó significativamente más que el placebo los efectos de reforzamiento de fumar, que pueden perpetuar el hábito en los pacientes que fumen durante el tratamiento. No se midieron los efectos de vareniclina sobre la ansiedad, abstinencia y reforzamiento de fumar durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento.

Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia:

El tercer estudio evaluó el beneficio de un periodo adicional de 12 semanas de terapia con vareniclina sobre el mantenimiento de la abstinencia. Los pacientes en este estudio (n=1.927) recibieron 1 mg de vareniclina dos veces al día durante 12 semanas, dentro del marco de un diseño abierto del estudio. Los pacientes que dejaron de fumar en la Semana 12, fueron asignados aleatoriamente para recibir también vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas para un total de 52 semanas.

El punto final primario del estudio fue el índice de abstinencia continua (AC) confirmado por CO, desde la semana 13 hasta la semana 24 durante la fase de tratamiento doble ciego. Un punto final secundario clave, fue el índice de abstinencia continua (AC) desde la semana 13 hasta la semana 52.

Este estudio mostró el beneficio para dejar de fumar de un periodo de tratamiento adicional de 12 semanas con 1 mg de vareniclina dos veces al día, en comparación con el placebo. La probabilidad de mantener la abstinencia en la semana 24, luego de 12 semanas adicionales de tratamiento con vareniclina, fue 2.47 veces superior a la observada con placebo ($p < 0.0001$). La superioridad con respecto al placebo en el índice de AC, se mantuvo hasta la semana 52 (Cociente de probabilidad = 1.35, $p = 0.0126$).

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=602	Placebo n=604	Diferencia (IC 95%)	Cociente de Probabilidad (IC 95%)
AC semanas 13-24	70.6%	49.8%	20,8% (15.4%, 26.2%)	2,47 (1.95, 3.15)
AC semanas 13-52	44.0%	37.1%	6,9% (1.4%, 12.5%)	1,35 (1.07, 1.70)

Flexibilidad en el ajuste de una fecha de Abandono del hábito tabáquico:

El efecto de vareniclina 1 mg dos veces al día (BID por sus siglas en inglés) sobre una fecha de abandono flexible y seleccionada por el paciente, fue evaluado en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 651 pacientes. Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente 3:1 para vareniclina o placebo para un tratamiento de 12 semanas y seguimiento por 12 semanas más. En este estudio, 486 pacientes recibieron vareniclina y 165 recibieron placebo. Se instruyó a los pacientes para que seleccionaran una fecha de abandono después de la semana inicial de titulación de la dosis y antes de la visita clínica al final de la semana 5 de tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada por CO durante las semanas 9 a la 12 (53.94%) comparado con los pacientes tratados con placebo (19.4%) (Cociente de probabilidades 6.03; 95% IC 3.80, 9.56; $p < 0.0001$) y de la semana 9 a la 24 (35.2%) comparada con pacientes tratados con placebo (12.73%) (Cociente de probabilidades 4.45; 95% IC 2.62, 7.55; $p < 0.0001$). Los eventos adversos en este estudio fueron cuantitativamente y cualitativamente similares a los observados en los estudios de previos a la comercialización.

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=486	Placebo n=165	Cociente de probabilidades (95% IC), Valor p
AC semanas 9- 12	53.9%	19.4%	6.03 (3.80, 9.56) p<0.0001
AC semanas 9- 24	35.2%	12.7%	4.45 (2.62, 7.55) p<0.0001

AC: Abstinencia continua

Estudio en pacientes tratados nuevamente con vareniclina:

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

Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada por CO exhalado durante las semanas 9 a 12 (45.0%) en comparación con pacientes tratados con placebo (11.8%) (cociente de probabilidades 7.08; 95% IC 4.34, 11.55; p<0.0001) y desde las semanas 9 a la 52 (20.1%) en comparación con pacientes tratados con placebo (3.3%) (cociente de probabilidades 9.00; 95% IC 3.97, 20.41; p<0.0001).

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

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=249	Placebo n=245	Cociente de probabilidades (95% IC), 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

Método gradual para dejar de fumar:

La vareniclina fue evaluada en un estudio doble ciego, controlado con placebo a 52 semanas, se incluyeron 1510 pacientes que no fueron capaces o no estuvieron dispuestos a dejar de fumar en un periodo de cuatro semanas, pero que estaban dispuestos a reducir gradualmente su consumo de tabaco durante un periodo de 12 semanas antes de dejar de fumar. Los pacientes se aleatorizaron a vareniclina 1 mg dos veces al día (n= 760) o placebo (n= 750) durante 24 semanas con un seguimiento luego del tratamiento durante 52 semanas. Los pacientes recibieron instrucciones de reducir el número de cigarrillos fumados a al menos el 50 por ciento al final de las primeras cuatro semanas de tratamiento, seguido de una reducción adicional del 50 por ciento desde la semana cuatro a la semana ocho del tratamiento, con el objetivo de alcanzar una abstinencia total para la semana 12. Luego de la fase inicial de reducción de 12 semanas, los pacientes continuaron el tratamiento por otras 12 semanas. Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron un índice de AC significativamente más alto en comparación con el placebo desde la semana 15 a la 24 (32.1% vs 6.9%, tasa de probabilidad 8.74, IC del 95% 6.09; 12.53, p <0.0001) y en las semanas 21 a la 52 (27.0% vs 9.9%, tasa de probabilidad 4.02; IC del 95%, 2.94, 5.50, p <0.0001).

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

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=760	Placebo n=750	Tasa de probabilidad (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

Estudio en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular:

Vareniclina fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego de 703 pacientes con Enfermedad Cardiovascular estable y documentada (además de o en adición a hipertensión) durante un periodo mayor a 2 meses. Los pacientes de 35 a 75 años de edad, fueron aleatorizados a vareniclina 1 mg dos veces al día o placebo por un periodo de tratamiento de 12 semanas y luego fueron seguidos por 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron un índice de abstinencia continua confirmado por CO exhalado durante las semanas 9 a 12 superior (47,3%) al de los pacientes tratados con placebo (14,3%) (Cociente de probabilidades 6,05; IC 95% 4,13; 8,86; p < 0,0001) y desde la semana 9 a la semana 52 (19,8%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (7,4%) (Cociente de probabilidades 3,19; IC 95% 1,97; 5,18; p < 0,0001). Las defunciones y eventos cardiovasculares graves que ocurrieron durante las 52 semanas del estudio (derivadas o no del tratamiento) fueron determinados por un comité independiente y ciego al estudio. Los siguientes eventos determinados y derivados del tratamiento, ocurrieron con una frecuencia \geq 1% en alguno de los grupos de tratamiento: infarto del miocardio no-fatal (1.1% vs. 0.3% para vareniclina y placebo respectivamente), y hospitalización por angina de pecho (0.6% vs 1.1%). Durante el seguimiento posterior al tratamiento a las 52 semanas, los eventos asignados con una frecuencia \geq 1% incluyeron la necesidad de revascularización coronaria (2.0% vs. 0.6%), hospitalización por angina de pecho (1.7% vs. 1.1%), y nuevo diagnóstico de enfermedad vascular periférica (EVP) o admisión por un procedimiento de EVP (1.4% vs. 0.6%). Algunos de los pacientes que requirieron revascularización coronaria fueron sometidos al procedimiento como parte del manejo de IM no-fatal y hospitalización por angina. La defunción de origen cardiovascular ocurrió en 0.3% de los pacientes en el brazo con vareniclina y en 0.6% de los pacientes en la brazo del placebo durante el curso del estudio de 52 semanas (ver sección Precauciones generales).

Los principales resultados se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n = 353	Placebo n = 350	Cociente de probabilidades (IC 95%) valor de p
AC semanas 9-12	47,3%	14,3%	6,05 (4,13; 8,86) p < 0,0001
AC semanas 9-52	19,8%	7,4%	3,19 (1,97; 5,18) p < 0,0001

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

Se evaluó la seguridad cardiovascular (CV) de vareniclina en el Estudio de Evaluación de la Seguridad Cardiovascular en pacientes con y sin antecedentes de trastornos psiquiátricos (estudio principal) y en un estudio de extensión sin tratamiento. En el estudio principal (N=8058), los pacientes de 18 a 75 años de edad, que consumían 10 o más cigarrillos por día se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1:1 con vareniclina 1 mg dos veces al día, bupropión SR de 150 mg dos veces al día, parche de terapia de reemplazo de nicotina (TRN) 21 mg/día con disminución o placebo para un período del tratamiento de 12 semanas; luego fueron seguidos durante otras 12 semanas después del tratamiento. El estudio de extensión sin tratamiento inscribió a 4595 de los 6293 pacientes que completaron el estudio principal y fueron

seguidos hasta la semana 52. De todos los sujetos tratados, 1749 (21,7%) tuvieron un riesgo CV medio y 644 (8,0%) tuvo un alto riesgo CV, según lo definido por el registro Framingham.

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

La siguiente tabla muestra la incidencia de MACE y los Cocientes de Riesgos Instantáneos frente a el placebo para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento, y acumulativo para el tratamiento más 30 días y hasta el fin del estudio.

	Vareniclina N=2016	Bupropión N=2006	TRN N=2022	Placebo N=2014
<i>Durante el tratamiento</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) frente al placebo	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<i>Durante el tratamiento más 30 días</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) frente al placebo	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<i>Hasta el fin del estudio</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) frente al placebo	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

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

	Vareniclina N=2016	Bupropión N=2006	TRN N=2022	Placebo N=2014
<i>Durante el tratamiento</i>				
MACE+, n (%)	5 (0,25)	4 (0,20)	2 (0,10)	5 (0,25)
Muertes por toda causa, n (%)	0	2 (0,10)	0	2 (0,10)
<i>Durante el tratamiento más 30 días</i>				
MACE+, n (%)	5 (0,25)	4 (0,20)	3 (0,15)	7 (0,35)
Muertes por toda causa, n (%)	0	2 (0,10)	0	2 (0,10)
<i>Hasta el fin del estudio</i>				
MACE+, n (%)	10 (0,50)	15 (0,75)	10 (0,49)	12 (0,60)
Muertes por toda causa, n (%)	2 (0,10)	4 (0,20)	3 (0,15)	4 (0,20)

No se relacionó la administración de vareniclina, bupropión, y TRN con un riesgo incrementado de EA cardiovasculares en fumadores tratados durante 12 semanas y luego seguidos durante 1 año, en comparación con el placebo, aunque debido a la cantidad relativamente baja de eventos en general, no se puede descartar completamente una asociación. La cantidad de pacientes con MACE, MACE + y las muertes por toda causa fue similar o menor para los pacientes tratados con vareniclina, en comparación con los tratados con placebo. (ver sección Precauciones generales).

Estudio en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:

Vareniclina fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 499 pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica con FEV1/FVC después de un broncodilatador < 70% y FEV1 ≥ 50% del valor normal esperado. Se asignaron aleatoriamente pacientes ≥ 35 años de edad a vareniclina 1 mg dos veces al día o placebo por un período de tratamiento de 12 semanas y luego fueron seguidos por 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron un índice de AC confirmado por CO exhalado durante las semanas 9 a 12 superior (42,3%) al de los pacientes tratados con placebo (8,8%) (Cociente de probabilidades 8,40; IC 95% 4,99; 14,14; p < 0,0001) y desde la semana 9 a la semana 52 (18,6%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (5,6%) (Cociente de probabilidades 4,04; IC 95% 2,13; 7,67; p < 0,0001). Los eventos adversos en este estudio fueron cualitativa y cuantitativamente similares a los observados en estudios pre-comercialización.

Los principales resultados se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n = 248	Placebo n = 251	Razón de probabilidades (IC 95%) valor de p
AC semanas 9-12	42,3%	8,8%	8,40 (4,99; 14,14) p < 0,0001
AC semanas 9-52	18,6%	5,6%	4,04 (2,13; 7,67) p < 0,0001

Estudio en pacientes con trastorno depresivo mayor:

Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado doble ciego y controlado por placebo, de 525 participantes con trastorno depresivo mayor sin un cuadro psicótico (DSM-IV TR), bajo tratamiento estable antidepresivo o que habían tenido un episodio depresivo grave en los últimos 2 años del que habían sido tratados satisfactoriamente. Los participantes de 18 a 75 años de edad se asignaron aleatoriamente para recibir vareniclina de 1 mg dos veces al día o un placebo, para un tratamiento de 12 semanas, con seguimiento de 40 semanas posterior al tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina presentaron una tasa superior de abstinencia continua confirmada por CO exhalado durante las semanas 9 a 12 (35.9%), en comparación con los pacientes tratados con placebo (15.6%) (cociente de posibilidades 3.35; 95% CI 2.16, 5.21; p<0.0001) y a partir de la semana 9 hasta la 52 (20.3%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (10.4%) (cociente de posibilidades 2.36; 95% CI 1.40, 3.98; p=0.0011).

Los eventos adversos más frecuentes (≥ 10%) en participantes que tomaron vareniclina fueron náusea (27.0% vs. 10.4% bajo placebo), dolor de cabeza (16.8% vs. 11.2%) sueños anormales (11.3% vs. 8.2%), insomnio (10.9% vs 4.8%) e irritabilidad (10.9% vs. 8.2%). Por otra parte, se comunicaron los siguientes eventos adversos psiquiátricos en ≥ 2% de los participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento (vareniclina o placebo, respectivamente): ansiedad (7.0% vs. 9.3%), agitación (6.6% vs. 4.1%), depresión (6.6% vs. 4.8%), tensión nerviosa (3.5% vs. 3.0%), estado emocional deprimido (2.7% vs. 3.7%), trastorno del sueño (2.7% vs. 1.5%), hostilidad (2.0% vs. 0.4%) y desasosiego (2.0% vs. 1.9%). Las escalas psiquiátricas no demostraron diferencias entre los grupos de vareniclina y placebo, y tampoco un empeoramiento general de la depresión durante el estudio, en cualquiera de los grupos de tratamiento.

El porcentaje de pacientes con ideas o comportamiento suicida fue semejante entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento (6.0% y 7.5%, respectivamente) y el

seguimiento posterior al tratamiento (6.2% y 5.8%, respectivamente). Ocurrió un acontecimiento de autolesión intencional/posible intento de suicidio durante el tratamiento (día 73) en un paciente con antecedentes de alcoholismo que se encontraba en el grupo bajo placebo. No se pudo descartar la posibilidad de suicidio en un paciente que falleció tras una sobredosis de narcóticos 76 días después de la última dosis del medicamento del estudio, que se encontraba en el grupo de vareniclina.

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

	Vareniclina n=256	Placebo n=269	Cociente de posibilidades (95% CI), valor p
CA semana 9- 12	35.9	15.6	3.35 (2.16, 5.21) p<0.0001
CA semana 9- 52	20.3	10.4	2.36 (1.40, 3.98) p=0.0011

Estudio en Pacientes con Esquizofrenia Estable o Trastorno Esquizoafectivo:

La seguridad y tolerabilidad de Vareniclina fue evaluada en un estudio doble-ciego en 128 fumadores con Esquizofrenia Estable o Trastorno Esquizoafectivo, tomando medicamento antipsicótico, asignados aleatoriamente 2:1 a Vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo por 12 semanas con seguimiento de 12-semanas posterior al tratamiento.

Los eventos adversos más comunes en pacientes que tomaron Vareniclina fueron náusea (23.8% vs. 14.0% con placebo), cefalea (10.7% vs. 18.6% con placebo) y vómito (10.7% vs. 9.3% con placebo). Entre los eventos adversos neuro-psiquiátricos, insomnio fue el único evento reportado en los grupos de tratamiento en $\geq 5\%$ de los pacientes con una tasa mayor en el grupo con Vareniclina vs. el placebo (9.5% vs. 4.7%).

En general, no se reportó empeoramiento de la esquizofrenia en los grupos de tratamiento medida a través de escalas psiquiátricas y no se reportaron cambios globales en los signos extrapiramidales.

En el grupo con Vareniclina en comparación con el placebo, una mayor proporción de pacientes reportó ideación o comportamiento suicida antes del reclutamiento (historia de vida) y después del término del periodo de tratamiento activo (en los Días 33 al 85 después de la última dosis de las drogas). Durante el periodo de tratamiento activo, la incidencia de eventos relacionados con suicidio fue similar entre los pacientes tratados con Vareniclina y los tratados con placebo (11 vs. 9.3 %, respectivamente). El porcentaje de pacientes con eventos relacionados con suicidio en la fase de tratamiento activo en comparación con la fase post-tratamiento no cambió en el grupo con Vareniclina; en el grupo con placebo este porcentaje fue menor en la fase post-tratamiento. No se reportaron suicidios consumados. Se reportó un intento de suicidio en un paciente tratado con Vareniclina, cuya historia de vida incluía varios intentos similares. La escasa información disponible de este único estudio para dejar de fumar no es suficiente para llegar a conclusiones definitivas. Sin embargo, esta información no sugiere que el tratamiento con Vareniclina causa o empeora la propensión al suicidio en pacientes con Esquizofrenia Estable o Trastorno Esquizoafectivo.

Estudio de Seguridad Neuropsiquiátrica en Sujetos con y sin Antecedentes de Trastorno Psiquiátrico:

Se evaluó vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y placebo que incluyó sujetos con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N= 4074) y sujetos sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N= 3984). Los sujetos que tenían entre 18 y 75 años y fumaban 10 o más cigarrillos al día fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir vareniclina 1 mg dos veces al día, bupropión SR 150 mg dos

veces al día, parche para terapia de reemplazo de nicotina (NRT) 21 mg/día con reducción de la dosis o placebo para un periodo de tratamiento de 12 semanas: después del tratamiento tuvieron seguimiento por otras 12 semanas.

El criterio de valoración de seguridad primario fue un compuesto de los siguientes eventos adversos neuropsiquiátricos (NPS): eventos severos de ansiedad, depresión, sensación anormal u hostilidad, y eventos moderados o severos de agitación, agresión, delirios, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio cometido (consulte la sección Precauciones generales).

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

	Cohorte no psiquiátrica N= 3984			
	Vareniclina	Bupropión	TRN	Placebo
Cant. de pacientes tratados	990	989	1006	999
Criterio de Valoración Primario compuesto de EA NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
RD (IC del 95%) frente al Placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
Criterio de valoración primario de EA NPS				
Componentes n (%):				
Ansiedad ^a	0	1 (0,1)	0	3 (0,3)
Depresión ^a	1 (0,1)	0	0	0
Sensación anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidad ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Agitación ^b	10 (1,0)	11 (1,1)	19 (1,9)	11 (1,1)
Agresión ^b	3 (0,3)	3 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,3)
Delirios ^b	0	0	1 (0,1)	0
Alucinaciones ^b	1 (0,1)	0	0	0
Ideación homicida ^b	0	0	1 (0,1)	0
Manía ^b	0	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)
Pánico ^b	0	4 (0,4)	1 (0,1)	3 (0,3)
Paranoia ^b	0	1 (0,1)	0	0
Psicosis ^b	0	0	1 (0,1)	0
Comportamiento suicida ^b	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ideación suicida ^b	0	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)
Suicidio cometido ^b	0	0	0	1 (0,1)
Criterio de valoración compuesto de EA NPS de intensidad severa n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)
Criterio de valoración de EA NPS				
Componentes de intensidad severa, n (%):				
Ansiedad ^a	0	1 (0,1)	0	3 (0,3)
Depresión ^a	1 (0,1)	0	0	0
Sensación anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidad ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Agitación ^a	0	0	2 (0,2)	0
Agresión ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0

Delirios ^a	0	0	0	0
Alucinaciones ^a	0	0	0	0
Ideación homicida ^a	0	0	0	0
Manía ^a	0	0	0	0
Pánico ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
Paranoia ^a	0	0	0	0
Psicosis ^a	0	0	0	0
Comportamiento suicida ^a	0	1 (0,1)	0	0
Ideación suicida ^a	0	0	0	1 (0,1)
Suicidio cometido ^a	0	0	0	1 (0,1)

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

En la cohorte no psiquiátrica, las tasas de eventos en el criterio de valoración compuesto fueron bajas en todos los grupos de tratamiento y similares o más bajas en cada uno de los tratamientos activos, en comparación con placebo: las diferencias de riesgo (RD (intervalo de confianza [IC] del 95%)) frente a placebo fueron de -1.28% (2.40, 0.15) para vareniclina, -0.08% (-1.37, 1.21) para bupropión y -0.21% (-1.54, 1.12) para NRT. La administración de vareniclina, bupropión y NRT en la cohorte no psiquiátrica no estuvo asociada con un incremento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con placebo (los IC del 95% fueron menores a, o incluyeron, cero). De forma semejante, la administración de vareniclina no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con bupropión o NRT en la cohorte no psiquiátrica (-1.19% (2.30, 0.09) y -1.07 (-2.21, 0.08), respectivamente).

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

	Cohorte no psiquiátrica N= 3984			
	Vareniclina	Bupropión	NRT	Placebo
	N= 990 n (%)	N= 989 n (%)	N= 1006 n (%)	N= 999 n (%)
Durante el tratamiento				
Cantidad evaluada	988	983	996	995
Comportamiento y/o ideación suicida	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
Comportamiento suicida	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideación suicida	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
Durante el seguimiento				
Cantidad evaluada	807	816	800	805
Comportamiento y/o ideación suicida	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
Comportamiento suicida	0	1 (0.1)	0	0
Ideación suicida	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

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

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

	Cohorte psiquiátrica N= 4074			
	Vareniclina	Bupropión	NRT	Placebo
Cant. de pacientes tratados	1026	1017	1016	1015
Criterio de valoración primario compuesto de EA NPS, n (%)	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
RD (IC del 95%) frente a placebo	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
Criterio de valoración primario de EA NPS				
Componentes n (%):				
Ansiedad ^a	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
Depresión ^a	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
Sensación anormal ^a	0	1 (0.1)	0	0
Hostilidad ^a	0	0	0	0
Agitación ^b	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
Agresión ^b	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.9)
Delirios ^b	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Alucinaciones ^b	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Ideación homicida ^b	0	0	0	0
Manía ^b	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
Pánico ^b	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
Paranoia ^b	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
Psicosis ^b	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
Comportamiento suicida ^b	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ideación suicida ^b	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
Suicidio cometido ^b	0	0	0	0
Criterio de valoración compuesto de EA NPS de intensidad severa n (%)	14 (1.4)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)
Criterio de valoración de EA NPS				
Componentes de intensidad severa, n (%):				
Ansiedad ^a	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
Depresión ^a	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
Sensación anormal ^a	0	1 (0.1)	0	0
Hostilidad ^a	0	0	0	0
Agitación ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	2 (0.2)
Agresión ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Delirios ^a	0	0	0	0
Alucinaciones ^a	0	1 (0.1)	0	0
Ideación homicida ^a	0	0	0	0
Manía ^a	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Pánico ^a	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Paranoia ^a	0	0	0	0
Psicosis ^a	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Comportamiento suicida ^a	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ideación suicida ^a	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Suicidio cometido ^a	0	0	0	0

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

Se informaron más eventos en pacientes en la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento, en comparación con la cohorte no psiquiátrica. En la cohorte psiquiátrica, la incidencia de eventos en el criterio de valoración compuesto fue más alta en cada uno de los tratamientos activos en comparación con placebo: las RD (IC del 95%) frente a placebo fueron de 1.59% (-0.42, 3.59) para vareniclina, 1.78% (-0.24, 3.81) para bupropión y 0.37% (-1.53, 2.26) para NRT. La administración de vareniclina, bupropión y NRT en la cohorte psiquiátrica no

estuvo asociada con un aumento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con placebo (los IC del 95% incluyeron cero). De forma similar, la administración de vareniclina no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de eventos adversos NPS en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con bupropión o NRT en la cohorte psiquiátrica (-0.20% (-2.34, 1.95) y 1.22% (-0.81, 3.25), respectivamente).

Del mismo modo, el uso de vareniclina no está asociado con un mayor riesgo de eventos adversos NPS en el punto final primario compuesto en comparación con el bupropión o NRT en la cohorte psiquiátrica (-0,20% (-2,34, 1,95) y 1,22% (-0,81, 3,25), respectivamente).

En la cohorte psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación y/o comportamiento suicida, según la Escala de Clasificación de la Gravedad Suicida de Columbia (C-SSRS, en inglés), fue similar entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento y en el seguimiento sin tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

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

NRT= parche para terapia de reemplazo de nicotina

No se informaron suicidios cometidos en la cohorte psiquiátrica.

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

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

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

	Cohorte no psiquiátrica	Cohorte psiquiátrica
CAR 9-12 n/N (%)		
Vareniclina	382/1005 (38.0%)	301/1032 (29.2%)
Bupropión	261/1001 (26.1%)	199/1033 (19.3%)
NRT	267/1013 (26.4%)	209/1025 (20.4%)
Placebo	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
Comparaciones de tratamientos: cociente de posibilidades (IC del 95%), valor p		
Vareniclina frente a placebo	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11), P<0.0001
Bupropión frente a placebo	2.26 (1.80, 2.85), P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39), P<0.0001
NRT frente a placebo	2.30 (1.83, 2.90), P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55), P<0.0001
Vareniclina frente a bupropión	1.77 (1.46, 2.14), P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14), P<0.0001
Vareniclina frente a NRT	1.74 (1.43, 2.10), P<0.0001	1.62 (1.32, 1.99), P<0.0001
CAR 9-24 n/N (%)		
Vareniclina	256/1005 (25.5%)	189/1032 (18.3%)
Bupropión	188/1001 (18.8%)	142/1033 (13.7%)
NRT	187/1013 (18.5%)	133/1025 (13.0%)
Placebo	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)
Comparaciones de tratamientos: cociente de posibilidades (IC del 95%), valor p		
Vareniclina frente a placebo	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29), P<0.0001
Bupropión frente a placebo	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36), P<0.0001
NRT frente a placebo	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007
Vareniclina frente a bupropión	1.49 (1.20, 1.85), P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
Vareniclina frente a NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CAR: tasa de abstinencia continua; IC: intervalo de confianza; NRT: parche para terapia de reemplazo de nicotina

Metanálisis y Estudios Observacionales de Seguridad Neuropsiquiátrica:

El análisis de datos de los estudios clínicos no demostraron evidencia de aumento en el riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves con vareniclina en comparación con el placebo. Además, los estudios observacionales independientes no han respaldado un incremento en el riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes a los que se prescribió un tratamiento de reemplazo de la nicotina (NRT) o bupropión.

Análisis de Estudios Clínicos:

Se realizó un meta-análisis de 5 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a 1907 pacientes (1130 que recibieron vareniclina, 777 que recibieron placebo), para evaluar ideas y comportamiento suicida según lo informado en la Escala de Clasificación de la Gravedad Suicida de Columbia (C-SSRS por sus siglas en inglés). Este meta-análisis incluyó un estudio (N=127) en pacientes que tenían antecedentes de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y otro estudio (N=525) en pacientes que tenían antecedentes de depresión. Los resultados no demostraron un aumento en la incidencia de ideas o comportamiento suicida en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con una Tasa de riesgo (RR) de 0.79 (Intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.46, 1.36), como se muestra en la tabla a continuación. Cuarenta y ocho (48) de los 55 pacientes que informaron ideas o comportamiento suicida (24 que recibieron vareniclina, 24 que recibieron placebo) pertenecieron a los dos estudios en los cuales se inscribieron pacientes con antecedentes de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o depresión. Pocos pacientes informaron estos eventos en los otros tres estudios (4 que recibieron vareniclina, 3 que recibieron placebo).

Cantidad de Pacientes y Tasa de Riesgo de Ideas o Comportamientos Suicidas Informados según la C-SSRS a partir de un Meta-análisis de 5 Ensayos Clínicos que Compararon Vareniclina con Placebo:

	Vareniclina (N=1130)	Placebo (N=777)
Pacientes con ideas o comportamientos suicidas * [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
Paciente-años de exposición	325	217
Tasa de riesgo # (TR; IC del 95%)	0.79 (0.46, 1.36)	

* De estos, un paciente de cada grupo de tratamiento informó comportamientos suicidas

** Los pacientes que presentaron eventos hasta 30 días después del tratamiento; % no son ponderados por estudio

TR de las tasas de incidencia por 100 pacientes por año

Se realizó un metaanálisis de 18 estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de la vareniclina. Estos estudios incluyeron a los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizaron la C-SSRS, y a un total de 8521 pacientes (5072 que recibieron vareniclina, 3449 que recibieron placebo), algunos de los cuales tenían afecciones psiquiátricas. Los resultados demostraron una incidencia similar de eventos adversos neuropsiquiátricos combinados, distintos a trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con una tasa de riesgo (TR) de 1.01 (IC del 95%: 0.88, 1.15). Los datos conjuntos de estos 18 ensayos demostraron una tasa de incidencia similar de las categorías individuales de eventos psiquiátricos en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La tabla a continuación describe las categorías informadas con más frecuencia ($\geq 1\%$) en el caso de los eventos adversos relacionados con la seguridad psiquiátrica en lugar de los trastornos y las alteraciones del sueño.

Eventos Adversos Psiquiátricos que Ocurrieron en $\geq 1\%$ de los Pacientes a partir de los Datos Conjuntos de 18 estudios Clínicos:

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

* NEC = No Clasificados En otra parte

Los recuentos (porcentajes) corresponden a la cantidad de pacientes que informaron el evento

Estudios Observacionales:

Cuatro estudios observacionales, cada uno de los cuales incluyeron de 10,000 a 30,000 usuarios de vareniclina en los análisis ajustados, compararon el riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves, incluidas hospitalizaciones neuropsiquiátricas y autolesiones mortales y no mortales, en pacientes tratados con vareniclina frente a los pacientes a los cuales se les prescribió un NRT o bupropión. Todos los estudios abarcaron estudios de cohortes retrospectivas e incluyeron pacientes que tenían y no tenían antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios utilizaron métodos estadísticos para controlar la presencia de factores de confusión, incluida la prescripción preferencial de vareniclina a pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de que se presenten confusiones residuales.

Dos de los estudios no encontraron diferencias en el riesgo de sufrir hospitalizaciones neuropsiquiátricas entre los usuarios de vareniclina y los usuarios de parches de nicotina (Tasa de riesgo [TR] 1.14; Intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.56–2.34 en el primer estudio, y 0.76; IC del 95%: 0.40-1.46 en el segundo estudio). La posibilidad de detectar diferencias entre estos dos estudios fue limitada. El tercer estudio no informó diferencias en el riesgo de recibir diagnóstico de eventos adversos psiquiátricos durante una visita al departamento de

emergencias o admisión hospitalaria entre los usuarios de vareniclina y los usuarios de bupropión (TR 0.85; IC del 95%: 0.55-1.30). Según los informes posteriores a la comercialización, el bupropión puede relacionarse con eventos adversos neuropsiquiátricos. El cuarto estudio no demostró evidencia de mayor riesgo de autolesiones mortales y no mortales (TR de 0.88; IC del 95%: 0.52-1.49) en pacientes a los cuales se les había recetado vareniclina en comparación con los pacientes a los cuales se les había prescrito el NRT. La ocurrencia de suicidios detectados fue poco común durante los tres meses después de que los pacientes iniciaran cualquier tratamiento con medicamentos (dos casos en 31,260 usuarios de vareniclina y seis casos en 81,545 usuarios del NRT).

Otros Estudios de Observación:

Estudio de Cohortes con Embarazo:

En un estudio poblacional de cohortes se comparó a lactantes expuestos a vareniclina en el útero (N=335) con lactantes cuyas madres fumaban durante el embarazo (N=78.412) y lactantes cuyas madres no fumaban (N=806.438). En este estudio, los lactantes expuestos a vareniclina en el útero no presentaron más posibilidades de tener malformaciones congénitas (3,6%) que los lactantes cuyas madres fumaban durante el embarazo (4,3%) o madres que no fumaban (4,2%). De forma similar, los lactantes expuestos a vareniclina en el útero, en comparación con los lactantes de madres fumadoras y no fumadoras, no tuvieron mayor riesgo de mortinatos, (0,3%, 0,5%, 0,3%, respectivamente), pequeño para su edad gestacional (12,5%, 17,1%, 9,1%), nacimiento prematuro (7,5%, 7,9%, 5,8%), o ruptura prematura de la membrana (3,6%, 5,4%, 3,8%). (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia y seguridad de vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo realizado con 312 pacientes de edades entre 12 y 19 años, que hubieran fumado, en promedio diario, al menos 5 cigarrillos durante los 30 días anteriores al reclutamiento, y que tuvieran un puntaje de al menos 4 en la escala del Test de Fagerström de dependencia de la nicotina. Se estratificó a los pacientes por edad (12 a 16 años y 17 a 19 años) y por peso corporal (≤ 55 kg y >55 kg). Luego de una titulación de dos semanas, los pacientes aleatorizados al grupo con vareniclina con un peso corporal >55 kg recibieron 1 mg dos veces al día (grupo con dosis alta) o 0,5 mg dos veces al día (grupo con dosis baja), mientras que los pacientes con un peso corporal ≤ 55 kg recibieron 0,5 mg dos veces al día (grupo con dosis alta) o 0,5 mg una vez al día (grupo con dosis baja). Los pacientes recibieron el tratamiento durante 12 semanas, seguido de un período sin tratamiento de 40 semanas, junto con orientación adecuada para cada grupo etario durante todo el estudio.

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron que ninguna de las dosis de vareniclina logró aumentar de manera importante las tasas de abstinencia continua en las semanas 9 a 12 del tratamiento, en comparación con el placebo, en los sujetos de 12 a 19 años o en sujetos de 12 a 16 años. El estudio no tuvo el poder estadístico como para evaluar la eficacia en adolescentes fumadores de edades entre 17 y 19 años, y en este grupo no se pueden sacar conclusiones. El perfil de seguridad de vareniclina observado en este estudio fue coherente con el observado en los estudios en adultos (consulte la sección Dosis y vía de administración: Uso en pacientes pediátricos y la sección Propiedades farmacocinéticas: Uso en pacientes pediátricos).

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a alguno de los excipientes del producto.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos por dejar de fumar

Los cambios fisiológicos que resultan por dejar de fumar, con o sin el tratamiento con vareniclina, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos,

para los cuales se podría requerir ajuste de dosis (los ejemplos incluyen teofilina, warfarina e insulina). (ver la sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género – *Warfarina*)

Al finalizar el tratamiento, la discontinuación de la vareniclina se vio asociada con un aumento de la irritabilidad, impulso de fumar, depresión y/o insomnio, en hasta un 3% de los pacientes.

Han existido reportes post-comercialización de síntomas neuro-psiquiátricos, incluidos cambios de comportamiento o pensamiento, ansiedad, psicosis, variaciones del estado de ánimo, comportamiento agresivo, agitación, estado de ánimo depresivo, ideas y comportamiento suicida, en pacientes que intentan dejar de fumar tomando vareniclina. (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

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

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

En estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización ha habido informes de convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones y que recibieron tratamiento con vareniclina. La vareniclina debe utilizarse con precaución en los pacientes que tienen antecedentes de convulsiones u otras afecciones que potencialmente podrían reducir el umbral de convulsión. No se ha establecido una relación causal entre estos informes y el uso de vareniclina.

Hay reportes post comercialización de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que estaban en tratamiento con vareniclina, incluyendo angioedema. Los signos clínicos incluyen, edema facial, de boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Existieron escasos reportes de casos, con amenaza de muerte por angioedema, los cuales requirieron atención médica urgente por compromiso respiratorio. Los pacientes que experimenten esta sintomatología deben discontinuar el tratamiento con vareniclina y contactar inmediatamente a un profesional de la salud.

También se han producido reportes post comercialización de infrecuentes reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson y Eritema Multiforme en pacientes que estaban en tratamiento con vareniclina. Como estas reacciones cutáneas pueden poner en peligro la vida, se debe suspender el tratamiento ante el primer signo de reacción cutánea o rash y deben contactar inmediatamente a un profesional de la salud.

En un único estudio para dejar de fumar en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) estable, y en un meta-análisis de 15 ensayos clínicos, algunos eventos CV se informaron con más frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con el placebo. Estos eventos ocurrieron principalmente en pacientes con enfermedad CV conocida. No se ha establecido una relación causal entre los eventos en cuestión y vareniclina. En un ensayo de gran tamaño para dejar de fumar que evaluó la seguridad CV en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico, los eventos CV importantes (muerte CV, IM no mortal, apoplejía no mortal) se informaron con menos frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con el placebo. En estos estudios, los eventos CV importantes fueron poco frecuentes en general y la mortalidad por toda causa y CV fue menor en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con pacientes tratados con placebo. El tabaquismo es un factor de

riesgo independiente e importante para la enfermedad CV. Se debe indicar a los pacientes que comuniquen a su proveedor de servicios médicos cualquier síntoma nuevo o empeoramiento cardiovascular y que busquen de inmediato atención médica si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El tabaquismo es un factor de riesgo importante e independiente para enfermedad CV (ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica: *Estudio en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular, Estudio de Evaluación Cardíaca*).

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

Se le debe indicar a los pacientes que, hasta que no sepan como los puede afectar el hecho de haber dejado de fumar y/o la vareniclina, deben ser precavidos al manejar u operar maquinarias.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1000 resultados de embarazo no indicaron fetotoxicidad, toxicidad de malformación ni neonatal de vareniclina (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

En estudios en animales se ha demostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección Precauciones relacionadas con efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). Como una medida de precaución, es preferible evitar el consumo de vareniclina durante el embarazo (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

Lactancia

No se sabe si la vareniclina es excretada en la leche materna humana. Estudios en animales sugieren que la vareniclina se excreta en la leche materna. Se debe tomar una decisión sobre si es mejor discontinuar la lactancia materna o discontinuar el tratamiento con vareniclina, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con vareniclina para la mujer.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Dejar de fumar, con o sin tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han reportado estados de ánimo eufóricos o deprimidos; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultad para concentrarse; inquietud; disminución en la frecuencia cardíaca; incremento del apetito o aumento del peso corporal, en los pacientes que intentan dejar de fumar. Dejar de fumar, con o sin farmacoterapia, también ha sido asociada con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes. En los estudios de vareniclina no se contempló, ni por su diseño ni por sus análisis, diferenciar entre los eventos adversos asociados al tratamiento con el fármaco en estudio y los que posiblemente se asocian con la abstinencia de la nicotina.

Los estudios clínicos de desarrollo previos a la comercialización incluyeron aproximadamente 4.000 pacientes tratados con vareniclina hasta por un año (exposición promedio 84 días). En general, cuando ocurrieron reacciones adversas, éstas se iniciaron durante la primera semana de tratamiento, tuvieron generalmente una severidad de leve a moderada y no hubo diferencias por edad, raza o sexo con respecto a la incidencia de las reacciones adversas.

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces al día tras un periodo de titulación inicial, el efecto adverso reportado más comúnmente fue náusea (28.6%). En la mayoría de los casos, la náusea ocurrió tempranamente en el periodo inicial del tratamiento, tuvo una severidad leve a moderada y raramente resultó en suspensión del medicamento.

La tasa de discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue de 11.4% para la vareniclina, comparado con 9.7% para el placebo. En este grupo, las tasas de discontinuación de los eventos adversos más frecuentes entre los pacientes tratados con vareniclina, fueron las siguientes: náusea (2.7% vs. 0.6% para placebo), dolor de cabeza (0.6% vs. 1.0% para placebo), insomnio (1.3% vs. 1.2% para placebo), y sueños anormales (0.2% vs. 0.2% para placebo).

Todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) incluidas en la tabla a continuación se presentan según la Clasificación por órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 16), basado en la evaluación de los datos de estudios previos a la comercialización fase 2-3 y actualizados con base en datos conjuntos de 18 estudios pre y post comercialización, controlados con placebo y que incluyen a aproximadamente 5000 pacientes tratados con vareniclina. Dentro de cada categoría, se presentan los RAM en orden de frecuencia, y luego en orden descendente de importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Bronquitis; Sinusitis		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				Disminución en el recuento de plaquetas
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Aumento de peso; Pérdida del apetito; Aumento del apetito		Polidipsia
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales ^a ; Insomnio ^b		Pensamiento anormal; Cambios de humor; Disminución de la libido	Disforia; Bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia; Mareos; Disgeusia	Temblores; Letargo; Hipoestesia	Disartria; Coordinación anormal; Hipogeusia; Trastorno del ritmo circadiano del sueño
Trastornos oculares			Conjuntivitis; Dolor ocular	Escotoma; Fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardíacos			Angina pectoris; Taquicardia; Palpitaciones; Aumento de la frecuencia cardíaca	Fibrilación atrial; Depresión del segmento ST del electrocardiograma; Disminución de la amplitud de la onda T del electrocardiograma
Trastornos vasculares			Aumento de la presión sanguínea; Bochornos	
Trastornos respiratorios, torácico		Disnea; Tos	Inflamación del tracto respiratorio	Ronquidos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
y mediastinales			alto; Congestión del tracto respiratorio; Disfonía; Rinitis alérgica; Irritación de la garganta Congestión de los senos; Síndrome de tos de las vías aéreas superiores Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Vómito; Estreñimiento; Diarrea; Distensión abdominal; Dolor abdominal ^c ; Dolor de dientes; Dispepsia; Flatulencia; Sequedad de boca	Hematoquecia; Gastritis; Eructos; Estomatitis aftosa; Dolor gingival	Hematemesis
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido; Prurito ^d	Eritema; Acné; Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia; Mialgia; Dolor de espalda	Espasmos musculares	Rigidez en las articulaciones
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria; Nocturia	Glicosuria; Poliuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamario			Menorragia	Disfunción sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Dolor en el pecho; Fatiga	Incomodidad en el pecho; Enfermedad parecida a la influenza; Pirexia; Astenia; Malestar	
Investigaciones		Prueba de función hepática anormal		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
--------------------------------------	--------------------	-------------------------	--------------------------------	----------------------------

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

Las frecuencias de las RAM se basan en eventos emergentes al tratamiento por toda causa de 18 estudios para dejar de fumar controlados con placebo (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046_48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 y A3051139)

* Categorías CIOMS III: Muy común ≥ 1/10 (≥ 10%); Común ≥ 1/100 a < 1/10 (≥ 1% y < 10%); Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100 (≥ 0.1% y < 1%); Raro ≥ 1/10,000 a < 1/1000 (≥ 0.01% y < 0.1%); Muy raro < 1/10,000 (< 0.01%)

Frecuencias de RAM a partir de estudios clínicos con vareniclina

Todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) enlistadas en la tabla a continuación se presentan según la Clasificación de Órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 16), con base en la evaluación de datos de estudios clínicos precomercialización de fase 2-3 y actualizados con base en datos combinados de 18 estudios pre y post comercialización, controlados con placebo, que incluyeron aproximadamente 5000 pacientes tratados con vareniclina. Dentro de cada categoría, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de incidencia decreciente dentro de cada SOC.

Reacción adversa al medicamento (RAM) Tabla de frecuencia y categoría general

Sistema de clasificación de órganos	Término de RAM	Frecuencia (%)	Categoría
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	10.72	Muy común
	Sinusitis	1.57	Común
	Bronquitis	1.26	Común
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Disminución en el recuento de plaquetas	0.01	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito	3.31	Común
	Pérdida de peso	1.95	Común
	Pérdida del apetito	1.69	Común
	Polidipsia	0.03	Raro
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ^b	14.05	Muy común
	Sueños anormales ^a	10.66	Muy común
	Inquietud	0.84	Poco común
	Disminución de la libido	0.37	Poco común
	Cambios de humor	0.19	Poco común
	Pensamiento anormal	0.13	Poco común
	Bradifrenia	0.07	Raro
	Disforia	0.03	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14.80	Muy común
	Mareo	4.86	Común
	Disgeusia	4.29	Común
	Somnolencia	3.09	Común
	Letargo	0.57	Poco común
	Temblores	0.47	Poco común
	Hipoestesia	0.51	Poco común
	Hipogeusia	0.09	Raro
	Trastorno del ritmo circadiano del sueño	0.05	Raro

	Disartria	0.03	Raro
	Coordinación anormal	0.03	Raro
Trastornos oculares	Conjuntivitis	0.43	Poco común
	Dolor ocular	0.17	Poco común
	Fotofobia	0.05	Raro
	Escotoma	0.01	Raro
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	0.35	Poco común
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	0.76	Poco común
	Angina pectoris	0.47	Poco común
	Taquicardia	0.35	Poco común
	Aumento del pulso cardíaco	0.11	Poco común
	Disminución de la amplitud de la onda T del electrocardiograma	0.09	Raro
	Fibrilación atrial	0.07	Raro
	Depresión del segmento ST en el electrocardiograma	0.01	Raro
Trastornos vasculares	Bochornos	0.70	Poco común
	Aumento de la presión sanguínea	0.53	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	2.36	Común
	Disnea	1.28	Común
	Congestión de los senos nasales	0.78	Poco común
	Rinorrea	0.57	Poco común
	Rinitis alérgica	0.39	Poco común
	Irritación de la garganta	0.41	Poco común
	Inflamación del tracto respiratorio superior	0.29	Poco común
	Disfonía	0.21	Poco común
	Congestión del tracto respiratorio	0.13	Poco común
	Síndrome de tos de las vías aéreas superiores	0.11	Poco común
	Ronquidos	0.05	Raro
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas	28.21
Dolor abdominal ^c		6.80	Común
Constipación		6.50	Común
Diarrea		4.55	Común
Flatulencia		4.57	Común
Vómitos		4.51	Común
Dispepsia		4.53	Común
Sequedad de boca		4.02	Común
Distensión abdominal		1.47	Común
Dolor de muela		1.22	Común
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		1.00	Común
Gastritis		0.55	Poco común
Hematoquecia		0.21	Poco común
Eructos		0.23	Poco común
Estomatitis aftosa		0.17	Poco común
Dolor gingival		0.17	Poco común
Hematemesis		0.01	Raro
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido	1.49
	Prurito ^d	1.02	Común

	Hiperhidrosis	0.76	Poco común
	Acné	0.53	Poco común
	Eritema	0.21	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de espalda	3.39	Común
	Artralgia	1.97	Común
	Mialgia	1.45	Común
	Espasmos musculares	0.72	Poco común
	Rigidez articular	0.07	Raro
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	0.74	Poco común
	Nocturia	0.39	Poco común
	Poliuria	0.09	Raro
	Glicosuria	0.01	Raro
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Menorragia	0.13	Poco común
	Disfunción sexual	0.05	Raro
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	4.88	Común
	Dolor en el pecho	1.14	Común
	Incomodidad en el pecho	0.92	Poco común
	Pirexia	0.82	Poco común
	Astenia	0.82	Poco común
	Malestar	0.70	Poco común
	Enfermedad parecida a la influenza	0.45	Poco común
Investigaciones	Prueba de función hepática anormal	0.13	Poco común

a. Incluye los términos preferidos sueños anormales y pesadillas

b. Incluye los términos preferidos insomnio, insomnio inicial, insomnio medio insomnio terminal

c. Incluye los términos preferidos dolor abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto e incomodidad abdominal

d. Incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado

Las frecuencias se las RAM se basan en eventos emergentes al tratamiento por toda causa de 18 estudios de cesación del tabaquismo controlados con placebo (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046_48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 y A3051139)

* Categorías CIOMS III: Muy común $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$)

Experiencia posterior a la comercialización

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

Se han producido informes de ánimo depresivo, agitación, cambios en comportamiento o pensamiento, ansiedad, psicosis, variaciones del estado de ánimo, comportamiento agresivo, ideación suicida y suicidio en pacientes que intentan dejar de fumar mientras que están tomando vareniclina. (ver sección Precauciones Generales)

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad como angioedema e hinchazón facial y reacciones cutáneas infrecuentes como síndrome de Stevens-Johnson y Eritema Multiforme en pacientes que venían tomando vareniclina (ver sección Precauciones Generales)

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Basándose en las características y la experiencia clínica obtenida hasta el momento con vareniclina, es posible que no tenga interacciones significativas con otros fármacos. No se

recomienda ajustes en la posología de la vareniclina o de los fármacos administrados concomitantemente enumerados más adelante.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que la vareniclina altere la farmacocinética de compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Los estudios *in vitro* demuestran que la vareniclina no inhibe a las enzimas del citocromo P450 ($CI_{50} > 6.400$ ng/mL). Las enzimas del citocromo P450 analizadas para detectar inhibición fueron: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. Adicionalmente, en los hepatocitos humanos *in vitro*, vareniclina demostró no incluir la actividad de las enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. Por lo tanto, es improbable que la vareniclina altere la farmacocinética de compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Los estudios *in vitro* demostraron que la secreción renal activa de la vareniclina es mediada por el transportador de cationes orgánicos humano, OCT2. La administración concomitante con inhibidores del OCT2 no requiere un ajuste de la dosis de vareniclina, ya que no cabe esperar que el aumento de la exposición sistémica al tartrato de vareniclina sea clínicamente significativo (consultar más adelante la interacción con cimetidina). Además, como el metabolismo de la vareniclina representa menos del 10% de su depuración, es poco probable que los fármacos que afectan al sistema del citocromo P450 alteren la farmacocinética de la vareniclina (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – *Farmacocinética: Metabolismo*) y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis de la vareniclina.

Estudios realizados *in vitro* demostraron que la vareniclina, en concentraciones terapéuticas, no inhibe las proteínas transportadoras renales humanas. Por lo tanto, es poco probable que la vareniclina afecte a los fármacos que se eliminan por secreción renal (p. ej., metformina, véase más adelante).

Metformina: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no afectó la farmacocinética de la metformina (500 mg dos veces al día), que es un sustrato del OCT2. La metformina no afectó la farmacocinética de la vareniclina.

Cimetidina: La administración concomitante de un inhibidor del OCT2, cimetidina (300 mg cuatro veces al día) con vareniclina (dosis única de 2 mg), aumentó la exposición sistémica de la vareniclina en 29%, debido a una disminución en la depuración renal de la vareniclina.

Digoxina: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina, administrada en una dosis diaria de 0.25 mg.

Warfarina: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de 25 mg (R, S) warfarina. La vareniclina no fue afectada por el tiempo de protrombina (INR). El hecho de dejar de fumar, por sí mismo, puede resultar en cambios en la farmacocinética de la warfarina. (Ver sección Precauciones Generales – *Efectos por dejar de fumar*).

Alcohol: Existen datos clínicos limitados sobre interacción potencial entre el alcohol y vareniclina. Han habido informes posteriores a la comercialización que indican mayor efecto intoxicante del alcohol en los pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

Uso con otras terapias para dejar de fumar:

Bupropión: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado estacionario del bupropión (150 mg dos veces al día).

Terapia de reemplazo de la nicotina (TRN): Cuando la vareniclina (1 mg dos veces al día) se administró en forma concomitante con una TRN (21 mg/día, transdérmica) a fumadores (N=24) por 12 días, hubo una reducción estadísticamente significativa en el promedio de la presión arterial sistólica (media 2.6 mmHg) medida en día final del estudio. En este estudio, la

incidencia de náusea, cefalea, vómito, mareo, dispepsia y fatiga para la combinación es mayor sobre la TRN sola.

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado hasta la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante la vida de ratones CD-1 y ratas Sprague Dawley. No hubo evidencia de efecto carcinogénico en los ratones que recibieron la vareniclina durante 2 años, a través de sonda oral, en dosis de hasta 20 mg/kg/día (47 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos en base al ABC). A las ratas se les administró la vareniclina (1, 5 y 15 mg/kg/día) a través de sonda oral, durante 2 años. En las ratas macho (n=65 por sexo, por grupo de dosis), la incidencia de hibernoma (tumor de la grasa parda) aumentó con la dosis intermedia (1 tumor, 5 mg/kg/día, 23 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC) y con la dosis más alta (2 tumores, 15 mg/kg/día, 67 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC). No se ha establecido la relevancia clínica de esta observación para los humanos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en las ratas hembra.

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

No hubo evidencia de alteración de la fertilidad en ratas Sprague-Dawley machos o hembras tratadas hasta por 15 días con succinato de vareniclina, en dosis de hasta 15 mg/kg/día (67 y 36 veces, respectivamente, superiores a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día). Sin embargo, se observó una reducción de la fertilidad en las crías de las ratas preñadas, que recibieron el succinato de vareniclina en una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día). Esta reducción de la fertilidad en las crías de las ratas hembra tratadas, no se vio con una dosis oral de 3 mg/kg/día (9 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día).

Teratogénesis

El succinato de vareniclina no fue teratogénico en las ratas y conejos tratados con dosis orales de hasta 15 y 30 mg/kg/día (36 y 50 veces, respectivamente, superiores a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día).

Efectos no-teratogénicos

En los estudios de reproducción animal, se demostró que el succinato de vareniclina tiene un efecto adverso sobre el feto. La administración de succinato de vareniclina a conejas preñadas, resultó en peso fetal reducido con una dosis oral de 30 mg/kg/día (50 veces superior al ABC humana de una dosis de 1 mg dos veces al día); esta reducción no fue evidente después del tratamiento con 10 mg/kg/día (23 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos con base en el ABC). Además, en las crías de las ratas preñadas tratadas con el succinato de vareniclina, se redujo la fertilidad y aumentó la respuesta ante los sobresaltos auditivos, con una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos con base en el ABC de 1 mg dos veces al día).

La evidencia no-clínica indica que la vareniclina tiene propiedades de reforzamiento, aunque con potencia más baja que las de la nicotina. Adicionalmente, la vareniclina mostró un potencial de abuso bajo en los estudios clínicos en humanos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las terapias para dejar de fumar, tienen mayores posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados a dejar de fumar y cuentan con asesoramiento y apoyo adicional.

La dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg dos veces al día seguida de una titulación de 1 semana de dosis como sigue:

Dosis de inicio	Días 1 – 3	0.5 mg una vez al día
Dosis mantenimiento	Días 4 – 7	0.5 mg dos veces al día
Fin de tratamiento	Día 8	1 mg dos veces al día

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosificación de la vareniclina se debe iniciar 1 semana antes de esa fecha. Alternativamente, se puede adoptar un enfoque flexible para dejar de fumar: el paciente puede iniciar el tratamiento de vareniclina y después dejar de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento. (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia – flexibilidad en el establecimiento de una fecha de abandono).

Los pacientes deben recibir tratamiento con vareniclina durante 12 semanas.

Para los pacientes que hayan tenido éxito en dejar de fumar al finalizar las 12 semanas, se recomienda un curso adicional de 12 semanas de tratamiento, con 1 mg de vareniclina dos veces al día para mantener la abstinencia. (Ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia – *Farmacodinamia: Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia*)

Se debe considerar un método gradual para dejar de fumar con vareniclina para los pacientes que no son capaces o no están dispuestos a dejar de fumar abruptamente. Los pacientes deberían reducir el consumo del tabaco durante las primeras 12 semanas de tratamiento y dejar de fumar al final de ese periodo de tratamiento. Los pacientes luego deberían continuar tomando vareniclina por unas 12 semanas adicionales para un total de 24 semanas de tratamiento. (Ver la sección Propiedades Farmacodinámicas – Método gradual para dejar de fumar).

A los pacientes que estén motivados para dejar de fumar y que no tuvieron éxito durante la terapia previa con vareniclina, o que recayeron después del tratamiento, se les debe alentar a que hagan otro intento con vareniclina. (Ver sección Propiedades farmacodinámicas - *Estudio en pacientes tratados nuevamente con vareniclina*)

A los pacientes que no puedan tolerar los efectos adversos de la vareniclina, se les puede disminuir la dosis temporalmente o permanentemente.

Las tabletas de vareniclina deben tragarse completas con agua. La vareniclina puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada > 50 mL/min y ≤ 80 mL/min) a moderada (depuración de creatinina estimada ≥ 30 mL/min y ≤ 50 mL/min) de la disfunción renal.

Para los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min), la dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg una vez al día. La dosificación se debe iniciar con 0.5 mg una vez al día durante los primeros 3 días, aumentándola después a 1 mg una vez al día. La experiencia clínica con vareniclina en pacientes con enfermedad renal en

etapa terminal, es insuficiente. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacodinamia: Pacientes con insuficiencia renal*)

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacocinética: Pacientes con insuficiencia hepática*)

Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes de edad avanzada. Como es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan deteriorada la función renal, los prescriptores deben considerar el estatus renal de un paciente de edad avanzada. (Ver *Pacientes con insuficiencia renal* y sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacocinética: Pacientes con insuficiencia renal* y *Uso en pacientes de edad avanzada*)

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar la vareniclina en pacientes pediátricos, dado que no se ha demostrado su eficacia en esta población. (Ver la sección Propiedades farmacodinámicas: Población pediátrica y la sección Propiedades farmacocinéticas: Uso en pacientes pediátricos).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se reportaron casos de sobredosis en los estudios clínicos previos a la comercialización.

En caso de sobredosis, se deben implementar las medidas de soporte usuales necesarias.

Se ha evidenciado que la vareniclina se dializa en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal; sin embargo, no hay experiencia con su eliminación por diálisis después de una sobredosis. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacocinética: Pacientes con insuficiencia renal*).

15. PRESENTACIONES

Empaque de inicio tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg

Empaque de mantenimiento tipo cartera con 28 ó 56 tabletas de 1.0 mg

Empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 14 tabletas de 1.0 mg.

Empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 42 tabletas de 1.0 mg.

Caja colectiva conteniendo 6 empaques, con un empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 14 tabletas de 1.0 mg y 5 empaques de mantenimiento tipo cartera con 28 tabletas de 1.0 mg c/u.

Caja colectiva conteniendo 3 empaques, con un empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 42 tabletas de 1.0 mg y 2 empaques de mantenimiento tipo cartera con 56 tabletas de 1.0 mg c/u.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25° C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y lactancia, ni en pacientes pediátricos.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 339M2006 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0136
Fecha de aprobación: 28-Aug-2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	15/AGO/18
PCO que revisó:	Karina Martínez
Fecha de revisión:	04/SEP/18
Médico que revisó y aprobó:	Andrea Del Bosque
Fecha de Aprobación:	03/09/2018
Referencia:	CDS 26/JUL/18 – Versión 21.0
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en los rubros de Farmacocinética y Farmacodinamia y Dosis y vía de administración (uso en pacientes pediátricos)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Champix®
Vareniclina
Tabletas
0.5 mg, 1 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Champix

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vareniclina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Tartrato de Vareniclina equivalente a</i>	<i>0.5 mg</i>	<i>1 mg</i>
<i>De Vareniclina</i>		
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La vareniclina está indicada como terapia para dejar de fumar.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a alguno de los excipientes del producto.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos por dejar de fumar

Los cambios fisiológicos que resultan por dejar de fumar, con o sin el tratamiento con vareniclina, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, para los cuales se podría requerir ajuste de dosis (los ejemplos incluyen teofilina, warfarina e insulina). (ver la sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género – *Warfarina*)

Al finalizar el tratamiento, la discontinuación de la vareniclina se vio asociada con un aumento de la irritabilidad, impulso de fumar, depresión y/o insomnio, en hasta un 3% de los pacientes.

Han existido reportes post-comercialización de síntomas neuro-psiquiátricos, incluidos cambios de comportamiento o pensamiento, ansiedad, psicosis, variaciones del estado de ánimo, comportamiento agresivo, agitación, estado de ánimo depresivo, ideas y comportamiento suicida, en pacientes que intentan dejar de fumar tomando vareniclina. (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Se realizó un estudio grande aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y placebo para comparar el riesgo de eventos neuropsiquiátricos serios en pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos tratados con vareniclina, bupropión, parche para terapia de reemplazo de nicotina (NRT) o placebo para dejar de fumar. El criterio de valoración de seguridad primario fue un compuesto de eventos adversos neuropsiquiátricos informados en la experiencia poscomercialización. La administración de vareniclina a pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de padecer eventos adversos neuropsiquiátricos serios en el criterio de valoración primario compuesto, en

comparación con placebo (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas – Estudio en Sujetos con o sin Antecedentes de Trastorno Psiquiátrico).

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

En estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización ha habido informes de convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones y que recibieron tratamiento con vareniclina. La vareniclina debe utilizarse con precaución en los pacientes que tienen antecedentes de convulsiones u otras afecciones que potencialmente podrían reducir el umbral de convulsión. No se ha establecido una relación causal entre estos informes y el uso de vareniclina.

Hay reportes post comercialización de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que estaban en tratamiento con vareniclina, incluyendo angioedema. Los signos clínicos incluyen, edema facial, de boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Existieron escasos reportes de casos, con amenaza de muerte por angioedema, los cuales requirieron atención médica urgente por compromiso respiratorio. Los pacientes que experimenten esta sintomatología deben discontinuar el tratamiento con vareniclina y contactar inmediatamente a un profesional de la salud.

También se han producido reportes post comercialización de infrecuentes reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson y Eritema Multiforme en pacientes que estaban en tratamiento con vareniclina. Como estas reacciones cutáneas pueden poner en peligro la vida, se debe suspender el tratamiento ante el primer signo de reacción cutánea o rash y deben contactar inmediatamente a un profesional de la salud.

En un único estudio para dejar de fumar en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) estable, y en un meta-análisis de 15 ensayos clínicos, algunos eventos CV se informaron con más frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con el placebo. Estos eventos ocurrieron principalmente en pacientes con enfermedad CV conocida. No se ha establecido una relación causal entre los eventos en cuestión y vareniclina. En un ensayo de gran tamaño para dejar de fumar que evaluó la seguridad CV en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico, los eventos CV importantes (muerte CV, IM no mortal, apoplejía no mortal) se informaron con menos frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con el placebo. En estos estudios, los eventos CV importantes fueron poco frecuentes en general y la mortalidad por toda causa y CV fue menor en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con pacientes tratados con placebo. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente e importante para la enfermedad CV. Se debe indicar a los pacientes que comuniquen a su proveedor de servicios médicos cualquier síntoma nuevo o empeoramiento cardiovascular y que busquen de inmediato atención médica si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El tabaquismo es un factor de riesgo importante e independiente para enfermedad CV (ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica: *Estudio en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular, Estudio de Evaluación Cardíaca*).

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

Se le debe indicar a los pacientes que, hasta que no sepan como los puede afectar el hecho de haber dejado de fumar y/o la vareniclina, deben ser precavidos al manejar u operar maquinarias.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1000 resultados de embarazo no indicaron fetotoxicidad, toxicidad de malformación ni neonatal de vareniclina (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

En estudios en animales se ha demostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección Precauciones relacionadas con efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). Como una medida de precaución, es preferible evitar el consumo de vareniclina durante el embarazo (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

Lactancia

No se sabe si la vareniclina es excretada en la leche materna humana. Estudios en animales sugieren que la vareniclina se excreta en la leche materna. Se debe tomar una decisión sobre si es mejor descontinuar la lactancia materna o descontinuar el tratamiento con vareniclina, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con vareniclina para la mujer.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Dejar de fumar, con o sin tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han reportado estados de ánimo eufóricos o deprimidos; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultad para concentrarse; inquietud; disminución en la frecuencia cardíaca; incremento del apetito o aumento del peso corporal, en los pacientes que intentan dejar de fumar. Dejar de fumar, con o sin farmacoterapia, también ha sido asociada con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes. En los estudios de vareniclina no se contempló, ni por su diseño ni por sus análisis, diferenciar entre los eventos adversos asociados al tratamiento con el fármaco en estudio y los que posiblemente se asocian con la abstinencia de la nicotina.

Los estudios clínicos de desarrollo previos a la comercialización incluyeron aproximadamente 4.000 pacientes tratados con vareniclina hasta por un año (exposición promedio 84 días). En general, cuando ocurrieron reacciones adversas, éstas se iniciaron durante la primera semana de tratamiento, tuvieron generalmente una severidad de leve a moderada y no hubo diferencias por edad, raza o sexo con respecto a la incidencia de las reacciones adversas.

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces al día tras un periodo de titulación inicial, el efecto adverso reportado más comúnmente fue náusea (28.6%). En la mayoría de los casos, la náusea ocurrió tempranamente en el periodo inicial del tratamiento, tuvo una severidad leve a moderada y raramente resultó en suspensión del medicamento.

La tasa de discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue de 11.4% para la vareniclina, comparado con 9.7% para el placebo. En este grupo, las tasas de discontinuación de los eventos adversos más frecuentes entre los pacientes tratados con vareniclina, fueron las siguientes: náusea (2.7% vs. 0.6% para placebo), dolor de cabeza (0.6% vs. 1.0% para placebo), insomnio (1.3% vs. 1.2% para placebo), y sueños anormales (0.2% vs. 0.2% para placebo).

Todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) incluidas en la tabla a continuación se presentan según la Clasificación por órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 16), basado en la evaluación de los datos de estudios previos a la comercialización fase 2-3 y actualizados con base en datos conjuntos de 18 estudios pre y post comercialización, controlados con placebo y que incluyen a aproximadamente 5000 pacientes tratados con vareniclina. Dentro de cada categoría, se presentan los RAM en orden de frecuencia, y luego en orden descendente de importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Bronquitis; Sinusitis		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				Disminución en el recuento de plaquetas
Trastornos del		Aumento de		Polidipsia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
metabolismo y nutricionales		peso; Pérdida del apetito; Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales ^a ; Insomnio ^b		Pensamiento anormal; Cambios de humor; Disminución de la libido	Disforia; Bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia; Mareos; Disgeusia	Temblores; Letargo; Hipoestesia	Disartria; Coordinación anormal; Hipogeusia; Trastorno del ritmo circadiano del sueño
Trastornos oculares			Conjuntivitis; Dolor ocular	Escotoma; Fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardíacos			Angina pectoris; Taquicardia; Palpitaciones; Aumento de la frecuencia cardíaca	Fibrilación atrial; Depresión del segmento ST del electrocardiograma; Disminución de la amplitud de la onda T del electrocardiograma
Trastornos vasculares			Aumento de la presión sanguínea; Bochornos	
Trastornos respiratorios, torácico y mediastinales		Disnea; Tos	Inflamación del tracto respiratorio alto; Congestión del tracto respiratorio; Disfonía; Rinitis alérgica; Irritación de la garganta Congestión de los senos; Síndrome de tos de las vías aéreas superiores Rinorrea	Ronquidos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Vómito; Estreñimiento; Diarrea; Distensión abdominal; Dolor abdominal ^c ; Dolor de dientes; Dispepsia; Flatulencia; Sequedad de	Hematoquecia; Gastritis; Eructos; Estomatitis aftosa; Dolor gingival	Hematemesis

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000
		boca		
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido; Prurito ^d	Eritema; Acné; Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia; Mialgia; Dolor de espalda	Espasmos musculares	Rigidez en las articulaciones
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria; Nocturia	Glicosuria; Poliuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamario			Menorragia	Disfunción sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Dolor en el pecho; Fatiga	Incomodidad en el pecho; Enfermedad parecida a la influenza; Pirexia; Astenia; Malestar	
Investigaciones		Prueba de función hepática anormal		

a. Incluye los términos preferidos sueños anormales y pesadillas

b. Incluye los términos preferidos insomnio, insomnio inicial, insomnio medio e insomnio terminal

c. Incluye los términos preferidos dolor abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto e incomodidad abdominal

d. Incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado

Las frecuencias de las RAM se basan en eventos emergentes al tratamiento por toda causa de 18 estudios para dejar de fumar controlados con placebo (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046_48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 y A3051139)

* Categorías CIOMS III: Muy común ≥ 1/10 (≥ 10%); Común ≥ 1/100 a < 1/10 (≥ 1% y < 10%); Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100 (≥ 0.1% y < 1%); Raro ≥ 1/10,000 a < 1/1000 (≥ 0.01% y < 0.1%); Muy raro < 1/10,000 (< 0.01%)

Frecuencias de RAM a partir de estudios clínicos con vareniclina

Todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) enlistadas en la tabla a continuación se presentan según la Clasificación de Órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 16), con base en la evaluación de datos de estudios clínicos precomercialización de fase 2-3 y actualizados con base en datos combinados de 18 estudios pre y post comercialización, controlados con placebo, que incluyeron aproximadamente 5000 pacientes tratados con vareniclina. Dentro de cada categoría, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de incidencia decreciente dentro de cada SOC.

Reacción adversa al medicamento (RAM) Tabla de frecuencia y categoría general

Sistema de clasificación de órganos	Término de RAM	Frecuencia (%)	Categoría
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	10.72	Muy común
	Sinusitis	1.57	Común
	Bronquitis	1.26	Común
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Disminución en el recuento de plaquetas	0.01	Raro
Trastornos del metabolismo y de la	Aumento del apetito	3.31	Común
	Pérdida de peso	1.95	Común

nutrición	Pérdida del apetito	1.69	Común
	Polidipsia	0.03	Raro
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ^b	14.05	Muy común
	Sueños anormales ^a	10.66	Muy común
	Inquietud	0.84	Poco común
	Disminución de la libido	0.37	Poco común
	Cambios de humor	0.19	Poco común
	Pensamiento anormal	0.13	Poco común
	Bradifrenia	0.07	Raro
	Disforia	0.03	Raro
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14.80
Mareo		4.86	Común
Disgeusia		4.29	Común
Somnolencia		3.09	Común
Letargo		0.57	Poco común
Temblores		0.47	Poco común
Hipoestesia		0.51	Poco común
Hipogeusia		0.09	Raro
Trastorno del ritmo circadiano del sueño		0.05	Raro
Disartria		0.03	Raro
Coordinación anormal		0.03	Raro
Trastornos oculares		Conjuntivitis	0.43
	Dolor ocular	0.17	Poco común
	Fotofobia	0.05	Raro
	Escotoma	0.01	Raro
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	0.35	Poco común
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	0.76	Poco común
	Angina pectoris	0.47	Poco común
	Taquicardia	0.35	Poco común
	Aumento del pulso cardíaco	0.11	Poco común
	Disminución de la amplitud de la onda T del electrocardiograma	0.09	Raro
	Fibrilación atrial	0.07	Raro
	Depresión del segmento ST en el electrocardiograma	0.01	Raro
Trastornos vasculares	Bochornos	0.70	Poco común
	Aumento de la presión sanguínea	0.53	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	2.36	Común
	Disnea	1.28	Común
	Congestión de los senos nasales	0.78	Poco común
	Rinorrea	0.57	Poco común
	Rinitis alérgica	0.39	Poco común
	Irritación de la garganta	0.41	Poco común
	Inflamación del tracto respiratorio superior	0.29	Poco común
	Disfonía	0.21	Poco común
	Congestión del tracto respiratorio	0.13	Poco común
	Síndrome de tos de las vías aéreas superiores	0.11	Poco común
	Ronquidos	0.05	Raro

Trastornos gastrointestinales	Náuseas	28.21	Muy común
	Dolor abdominal ^c	6.80	Común
	Constipación	6.50	Común
	Diarrea	4.55	Común
	Flatulencia	4.57	Común
	Vómitos	4.51	Común
	Dispepsia	4.53	Común
	Sequedad de boca	4.02	Común
	Distensión abdominal	1.47	Común
	Dolor de muela	1.22	Común
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1.00	Común
	Gastritis	0.55	Poco común
	Hematoquecia	0.21	Poco común
	Eructos	0.23	Poco común
	Estomatitis aftosa	0.17	Poco común
	Dolor gingival	0.17	Poco común
Hematemesis	0.01	Raro	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Sarpullido	1.49	Común
	Prurito ^d	1.02	Común
	Hiperhidrosis	0.76	Poco común
	Acné	0.53	Poco común
	Eritema	0.21	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de espalda	3.39	Común
	Artralgia	1.97	Común
	Mialgia	1.45	Común
	Espasmos musculares	0.72	Poco común
	Rigidez articular	0.07	Raro
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	0.74	Poco común
	Nocturia	0.39	Poco común
	Poliuria	0.09	Raro
	Glicosuria	0.01	Raro
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Menorragia	0.13	Poco común
	Disfunción sexual	0.05	Raro
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	4.88	Común
	Dolor en el pecho	1.14	Común
	Incomodidad en el pecho	0.92	Poco común
	Pirexia	0.82	Poco común
	Astenia	0.82	Poco común
	Malestar	0.70	Poco común
	Enfermedad parecida a la influenza	0.45	Poco común
Investigaciones	Prueba de función hepática anormal	0.13	Poco común

a. Incluye los términos preferidos sueños anormales y pesadillas

b. Incluye los términos preferidos insomnio, insomnio inicial, insomnio medio insomnio terminal

c. Incluye los términos preferidos dolor abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto e incomodidad abdominal

d. Incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado

Las frecuencias se las RAM se basan en eventos emergentes al tratamiento por toda causa de 18 estudios de cesación del tabaquismo controlados con placebo (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046_48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 y A3051139)

* Categorías CIOMS III: Muy común $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$)

Experiencia posterior a la comercialización

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

Se han producido informes de ánimo depresivo, agitación, cambios en comportamiento o pensamiento, ansiedad, psicosis, variaciones del estado de ánimo, comportamiento agresivo, ideación suicida y suicidio en pacientes que intentan dejar de fumar mientras que están tomando vareniclina. (ver sección Precauciones Generales)

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad como angioedema e hinchazón facial y reacciones cutáneas infrecuentes como síndrome de Stevens-Johnson y Eritema Multiforme en pacientes que venían tomando vareniclina (ver sección Precauciones Generales)

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Basándose en las características y la experiencia clínica obtenida hasta el momento con vareniclina, es posible que no tenga interacciones significativas con otros fármacos. No se recomienda ajustes en la posología de la vareniclina o de los fármacos administrados concomitantemente enumerados más adelante.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que la vareniclina altere la farmacocinética de compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Los estudios *in vitro* demuestran que la vareniclina no inhibe a las enzimas del citocromo P450 ($Cl_{50} > 6.400$ ng/mL). Las enzimas del citocromo P450 analizadas para detectar inhibición fueron: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. Adicionalmente, en los hepatocitos humanos *in Vitro*, vareniclina demostró no incluir la actividad de las enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. Por lo tanto, es improbable que la vareniclina altere la farmacocinética de compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Los estudios *in vitro* demostraron que la secreción renal activa de la vareniclina es mediada por el transportador de cationes orgánicos humano, OCT2. La administración concomitante con inhibidores del OCT2 no requiere un ajuste de la dosis de vareniclina, ya que no cabe esperar que el aumento de la exposición sistémica al tartrato de vareniclina sea clínicamente significativo (consultar más adelante la interacción con cimetidina). Además, como el metabolismo de la vareniclina representa menos del 10% de su depuración, es poco probable que los fármacos que afectan al sistema del citocromo P450 alteren la farmacocinética de la vareniclina (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – *Farmacocinética: Metabolismo*) y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis de la vareniclina.

Estudios realizados *in vitro* demostraron que la vareniclina, en concentraciones terapéuticas, no inhibe las proteínas transportadoras renales humanas. Por lo tanto, es poco probable que la vareniclina afecte a los fármacos que se eliminan por secreción renal (p. ej., metformina, véase más adelante).

Metformina: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no afectó la farmacocinética de la metformina (500 mg dos veces al día), que es un substrato del OCT2. La metformina no afectó la farmacocinética de la vareniclina.

Cimetidina: La administración concomitante de un inhibidor del OCT2, cimetidina (300 mg cuatro veces al día) con vareniclina (dosis única de 2 mg), aumentó la exposición sistémica de la vareniclina en 29%, debido a una disminución en la depuración renal de la vareniclina.

Digoxina: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina, administrada en una dosis diaria de 0.25 mg.

Warfarina: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de 25 mg (R, S) warfarina. La vareniclina no fue afectada por el tiempo de protrombina (INR). El hecho de dejar de fumar, por sí mismo, puede resultar en cambios en la farmacocinética de la warfarina. (Ver sección Precauciones Generales – *Efectos por dejar de fumar*).

Alcohol: Existen datos clínicos limitados sobre interacción potencial entre el alcohol y vareniclina. Han habido informes posteriores a la comercialización que indican mayor efecto intoxicante del alcohol en los pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

Uso con otras terapias para dejar de fumar:

Bupropión: La vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado estacionario del bupropión (150 mg dos veces al día).

Terapia de reemplazo de la nicotina (TRN): Cuando la vareniclina (1 mg dos veces al día) se administró en forma concomitante con una TRN (21 mg/día, transdérmica) a fumadores (N=24) por 12 días, hubo una reducción estadísticamente significativa en el promedio de la presión arterial sistólica (media 2.6 mmHg) medida en día final del estudio. En este estudio, la incidencia de náusea, cefalea, vómito, mareo, dispepsia y fatiga para la combinación es mayor sobre la TRN sola.

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante la vida de ratones CD-1 y ratas Sprague Dawley. No hubo evidencia de efecto carcinogénico en los ratones que recibieron la vareniclina durante 2 años, a través de sonda oral, en dosis de hasta 20 mg/kg/día (47 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos en base al ABC). A las ratas se les administró la vareniclina (1, 5 y 15 mg/kg/día) a través de sonda oral, durante 2 años. En las ratas macho (n=65 por sexo, por grupo de dosis), la incidencia de hibernoma (tumor de la grasa parda) aumentó con la dosis intermedia (1 tumor, 5 mg/kg/día, 23 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC) y con la dosis más alta (2 tumores, 15 mg/kg/día, 67 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos en base al ABC). No se ha establecido la relevancia clínica de esta observación para los humanos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en las ratas hembra.

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

No hubo evidencia de alteración de la fertilidad en ratas Sprague-Dawley machos o hembras tratadas hasta por 15 días con succinato de vareniclina, en dosis de hasta 15 mg/kg/día (67 y 36 veces, respectivamente, superiores a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día). Sin embargo, se observó una reducción de la fertilidad en las crías de las ratas preñadas, que recibieron el succinato de vareniclina en una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día). Esta reducción de la fertilidad en las crías de las ratas hembra tratadas, no se vio con una dosis oral de 3 mg/kg/día (9 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día).

Teratogénesis

El succinato de vareniclina no fue teratogénico en las ratas y conejos tratados con dosis orales de hasta 15 y 30 mg/kg/día (36 y 50 veces, respectivamente, superiores a la exposición diaria máxima recomendada para humanos, con base en el ABC de una dosis de 1 mg dos veces al día).

Efectos no-teratogénicos

En los estudios de reproducción animal, se demostró que el succinato de vareniclina tiene un efecto adverso sobre el feto. La administración de succinato de vareniclina a conejas preñadas, resultó en peso fetal reducido con una dosis oral de 30 mg/kg/día (50 veces superior al ABC humana de una dosis de 1 mg dos veces al día); esta reducción no fue evidente después del tratamiento con 10 mg/kg/día (23 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos con base en el ABC). Además, en las crías de las ratas preñadas tratadas con el succinato de vareniclina, se redujo la fertilidad y aumentó la respuesta ante los sobresaltos auditivos, con una dosis oral de 15 mg/kg/día (36 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para humanos con base en el ABC de 1 mg dos veces al día).

La evidencia no-clínica indica que la vareniclina tiene propiedades de reforzamiento, aunque con potencia más baja que las de la nicotina. Adicionalmente, la vareniclina mostró un potencial de abuso bajo en los estudios clínicos en humanos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las terapias para dejar de fumar, tienen mayores posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados a dejar de fumar y cuentan con asesoramiento y apoyo adicional.

La dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg dos veces al día seguida de una titulación de 1 semana de dosis como sigue:

Dosis de inicio	Días 1 – 3	0.5 mg una vez al día
Dosis mantenimiento	Días 4 – 7	0.5 mg dos veces al día
Fin de tratamiento	Día 8	1 mg dos veces al día

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosificación de la vareniclina se debe iniciar 1 semana antes de esa fecha. Alternativamente, se puede adoptar un enfoque flexible para dejar de fumar: el paciente puede iniciar el tratamiento de vareniclina y después dejar de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento. (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia – flexibilidad en el establecimiento de una fecha de abandono).

Los pacientes deben recibir tratamiento con vareniclina durante 12 semanas.

Para los pacientes que hayan tenido éxito en dejar de fumar al finalizar las 12 semanas, se recomienda un curso adicional de 12 semanas de tratamiento, con 1 mg de vareniclina dos veces al día para mantener la abstinencia. (Ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia – *Farmacodinamia: Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia*)

Se debe considerar un método gradual para dejar de fumar con vareniclina para los pacientes que no son capaces o no están dispuestos a dejar de fumar abruptamente. Los pacientes deberían reducir el consumo del tabaco durante las primeras 12 semanas de tratamiento y dejar de fumar al final de ese periodo de tratamiento. Los pacientes luego deberían continuar tomando vareniclina por unas 12 semanas adicionales para un total de 24 semanas de tratamiento. (Ver la sección Propiedades Farmacodinámicas – Método gradual para dejar de fumar).

A los pacientes que estén motivados para dejar de fumar y que no tuvieron éxito durante la terapia previa con vareniclina, o que recayeron después del tratamiento, se les debe alentar a que hagan otro intento con vareniclina. (Ver sección Propiedades farmacodinámicas - *Estudio en pacientes tratados nuevamente con vareniclina*)

A los pacientes que no puedan tolerar los efectos adversos de la vareniclina, se les puede disminuir la dosis temporalmente o permanentemente.

Las tabletas de vareniclina deben tragarse completas con agua. La vareniclina puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada > 50 mL/min y ≤ 80 mL/min) a moderada (depuración de creatinina estimada ≥ 30 mL/min y ≤ 50 mL/min) de la disfunción renal.

Para los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min), la dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg una vez al día. La dosificación se debe iniciar con 0.5 mg una vez al día durante los primeros 3 días, aumentándola después a 1 mg una vez al día. La experiencia clínica con vareniclina en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, es insuficiente. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacodinamia: Pacientes con insuficiencia renal*)

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacocinética: Pacientes con insuficiencia hepática*)

Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes de edad avanzada. Como es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan deteriorada la función renal, los prescriptores deben considerar el estatus renal de un paciente de edad avanzada. (Ver *Pacientes con insuficiencia renal* y sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacocinética: Pacientes con insuficiencia renal* y *Uso en pacientes de edad avanzada*)

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar la vareniclina en pacientes pediátricos, dado que no se ha demostrado su eficacia en esta población. (Ver la sección Propiedades farmacodinámicas: Población pediátrica y la sección Propiedades farmacocinéticas: Uso en pacientes pediátricos).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se reportaron casos de sobredosis en los estudios clínicos previos a la comercialización.

En caso de sobredosis, se deben implementar las medidas de soporte usuales necesarias.

Se ha evidenciado que la vareniclina se dializa en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal; sin embargo, no hay experiencia con su eliminación por diálisis después de una sobredosis. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia - *Farmacocinética: Pacientes con insuficiencia renal*).

13. PRESENTACIONES

Empaque de inicio tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg

Empaque de mantenimiento tipo cartera con 28 ó 56 tabletas de 1.0 mg

Empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 14 tabletas de 1.0 mg.

Empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 42 tabletas de 1.0 mg.

Caja colectiva conteniendo 6 empaques, con un empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 14 tabletas de 1.0 mg y 5 empaques de mantenimiento tipo cartera con 28 tabletas de 1.0 mg c/u.

Caja colectiva conteniendo 3 empaques, con un empaque de inicio y mantenimiento tipo cartera con 11 tabletas de 0.5 mg y 42 tabletas de 1.0 mg y 2 empaques de mantenimiento tipo cartera con 56 tabletas de 1.0 mg c/u.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se use en el embarazo y lactancia, ni en pacientes pediátricos.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 339M2006 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0136
Fecha de aprobación: 28-Aug-2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	15/AGO/18
PCO que revisó:	Karina Martínez
Fecha de revisión:	04/SEP/18
Médico que revisó y aprobó:	Andrea Del Bosque
Fecha de Aprobación:	03/09/2018
Referencia:	CDS 26/JUL/18 – Versión 21.0
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en los rubros de Farmacocinética y Farmacodinamia y Dosis y vía de administración (uso en pacientes pediátricos)