1. NOME DO MEDICAMENTO

CHAMPIX 0,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de vareniclina (sob a forma de tartarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película de 4 mm x 8 mm

Branco, de formato capsular, biconvexos, marcados com “Pfizer” num lado e “CHX 0.5” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CHAMPIX está indicado para a cessação tabágica em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de vareniclina é de 1 mg duas vezes por dia, após uma semana de titulação como descrito abaixo:

Dia 1 – 3:	0,5 mg uma vez por dia
Dia 4 – 7:	0,5 mg duas vezes por dia
Dia 8 – Até final do tratamento:	1 mg duas vezes por dia

O doente deve estabelecer uma data para parar de fumar. Geralmente, o tratamento com CHAMPIX deve iniciar-se 1-2 semanas antes desta data (ver secção 5.1). Os doentes devem ser tratados com CHAMPIX durante 12 semanas.

Para os doentes bem sucedidos que pararam de fumar no final das 12 semanas, pode considerar-se um período de tratamento adicional de 12 semanas com CHAMPIX 1 mg, duas vezes por dia, para a manutenção da abstinência (ver secção 5.1).

Para os doentes que não consigam ou não queiram deixar de fumar abruptamente, deve ser considerada uma abordagem gradual para parar de fumar durante o tratamento com CHAMPIX. Os doentes devem reduzir o ato de fumar nas primeiras 12 semanas do tratamento e parar de fumar até ao final desse período de tratamento. Os doentes devem então continuar a tomar CHAMPIX por um período adicional de 12 semanas para perfazer um total de 24 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

Os doentes que estejam motivados para parar de fumar e que não conseguiram parar de fumar durante o tratamento anterior com CHAMPIX, ou que tiveram uma recaída após o tratamento, poderão beneficiar de outra tentativa para parar de fumar com CHAMPIX (ver secção 5.1).

Os doentes que não conseguem tolerar as reações adversas do CHAMPIX podem ter a sua dose temporariamente ou permanentemente reduzida para 0,5 mg, duas vezes por dia.

Na terapêutica de cessação tabágica, o risco de recaída é elevado no período imediatamente a seguir ao final do tratamento. Pode ser considerada uma diminuição gradual da dose para doentes com risco elevado de recaída (ver secção 4.4).

Idosos

Não é necessário o ajuste de dose para doentes idosos (ver secção 5.2). Uma vez que os doentes idosos têm maior probabilidade de ter a função renal diminuída, os prescritores devem ter em atenção a função renal do doente idoso.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro (depuração estimada da creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min) a moderado (depuração estimada da creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min).

Para doentes com compromisso renal moderado que tiveram reações adversas não toleráveis, a dose pode ser reduzida para 1 mg uma vez por dia.

Para doentes com compromisso renal grave (depuração estimada da creatinina < 30 ml/min), a dose recomendada de CHAMPIX é de 1 mg uma vez por dia. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 0,5 mg uma vez por dia durante os 3 primeiros dias e aumentada posteriormente para 1 mg uma vez por dia. Não se recomenda o tratamento com CHAMPIX em doentes com doença renal em fase terminal, devido à insuficiente experiência clínica (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste de dose para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

CHAMPIX não é recomendado para utilização em doentes pediátricos pois a sua eficácia nesta população não foi demonstrada (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

CHAMPIX é administrado por via oral e os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

CHAMPIX pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos da cessação tabágica

As alterações fisiológicas resultantes da cessação tabágica, com ou sem tratamento com CHAMPIX, podem alterar a farmacocinética ou farmacodinâmica de alguns medicamentos, para os quais pode ser necessário ajustar a dose (exemplos incluem a teofilina, a varfarina e a

insulina). Uma vez que o tabaco induz o CYP1A2, a cessação tabágica pode conduzir a um aumento dos níveis plasmáticos dos substratos do CYP1A2.

Sintomas neuropsiquiátricos

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de alterações de comportamento ou pensamento, ansiedade, psicose, flutuações de humor, comportamento agressivo, depressão, ideação e comportamento suicida e tentativas de suicídio, em doentes a tentar deixar de fumar com CHAMPIX.

Foi realizado um estudo de grande dimensão, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por substância ativa e por placebo para comparar o risco de acontecimentos neuropsiquiátricos graves em doentes com e sem historial de doença psiquiátrica tratados para cessação tabágica com vareniclina, bupropiom, terapêutica de substituição de nicotina (TSN) em sistema transdérmico ou placebo. O parâmetro de avaliação primário de segurança foi um parâmetro composto de acontecimentos adversos neuropsiquiátricos que foram notificados durante a experiência pós-comercialização.

A utilização da vareniclina em doentes com ou sem historial de doenças psiquiátricas não foi associada a um risco aumentado de acontecimentos adversos graves neuropsiquiátricos no parâmetro de avaliação primário composto, quando comparado com o placebo (ver secção 5.1

Propriedades farmacodinâmicas – *Estudo em indivíduos com e sem historial de doença psiquiátrica*).

O humor depressivo, incluindo raramente ideação suicida e tentativa de suicídio, pode ser um sintoma de abstinência da nicotina.

Os clínicos devem estar atentos ao possível aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos graves em doentes que tentarem parar de fumar, com e sem tratamento. Se ocorrerem sintomas neuropsiquiátricos graves durante o tratamento com vareniclina, os doentes devem descontinuar imediatamente o tratamento com vareniclina e contactar um profissional de saúde para uma reavaliação do tratamento.

Historial de doenças psiquiátricas

A cessação tabágica, com ou sem terapêutica farmacológica, tem sido associada à exacerbação de doenças psiquiátricas subjacentes (por exemplo, depressão).

Os estudos de cessação tabágica com CHAMPIX forneceram dados sobre doentes com um historial de doenças psiquiátricas (ver secção 5.1).

Num ensaio clínico de cessação tabágica, os acontecimentos adversos neuropsiquiátricos foram notificados mais frequentemente em doentes com historial de doenças neuropsiquiátricas, quando comparados com os doentes sem historial de doenças neuropsiquiátricas, independentemente do tratamento (ver secção 5.1).

Deve-se ter precaução em doentes com historial de doença psiquiátrica, os quais devem ser adequadamente aconselhados.

Convulsões

Nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização foram notificados casos de convulsões em doentes, com ou sem antecedentes de convulsões, tratados com CHAMPIX. CHAMPIX deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou outros quadros clínicos que possam diminuir o limiar convulsivo.

Descontinuação do tratamento

No final do tratamento, a descontinuação de CHAMPIX foi associada a um aumento da irritabilidade, desejo de fumar, depressão e/ou insónias até 3% dos doentes. O médico deve informar o doente adequadamente e discutir ou aconselhar a diminuição gradual da dose.

Acontecimentos cardiovasculares

Os doentes a tomar CHAMPIX devem ser instruídos a notificar o seu médico de sintomas ou agravamento de sintomas cardiovasculares e a procurar ajuda médica imediata se sentirem sinais e sintomas de enfarte do miocárdio ou AVC (ver secção 5.1).

Reações de hipersensibilidade

Têm havido notificações pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, em doentes a ser tratados com vareniclina. Os sinais clínicos, incluíram inchaço da face, boca (língua, lábios e gengivas), pescoço (garganta e laringe) e extremidades. Foram raros os casos notificados de angioedema com risco de vida associado com necessidade de cuidado médico urgente por compromisso respiratório. Os doentes que experimentem estes sintomas devem descontinuar o tratamento com vareniclina e contactar um profissional de saúde imediatamente.

Reações cutâneas

Foram também notificados casos pós-comercialização de reações cutâneas raras mas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e Eritema Multiforme em doentes a utilizar vareniclina. Como estas reações cutâneas podem colocar a vida em risco, os doentes devem descontinuar o tratamento ao primeiro sinal de erupção cutânea ou reação cutânea e contactar um profissional de saúde imediatamente.

Informação sobre os excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base nas características da vareniclina e na experiência clínica até à data, CHAMPIX não apresenta interações clínicas significativas com outros fármacos. Não se recomenda o ajuste da dose de CHAMPIX ou dos medicamentos abaixo listados quando administrados concomitantemente.

Estudos *in vitro* indicam que é pouco provável que a vareniclina altere a farmacocinética de compostos que são primariamente metabolizados por enzimas do citocromo P450.

Além disso, uma vez que o metabolismo da vareniclina representa menos de 10% da sua depuração, é pouco provável que as substâncias ativas que afetam o sistema do citocromo P450 alterem a farmacocinética da vareniclina (ver secção 5.2) e, deste modo, não é necessário fazer ajuste de dose de CHAMPIX.

Estudos *in vitro* demonstram que a vareniclina não inibe o transporte renal de proteínas humanas, em concentrações terapêuticas. Deste modo, é pouco provável que as substâncias ativas que são depuradas por secreção renal (por exemplo, a metformina – ver abaixo) sejam afetadas pela vareniclina.

Metformina

A vareniclina não afeta a farmacocinética da metformina. A metformina não teve efeito na farmacocinética da vareniclina.

Cimetidina

A coadministração de cimetidina com vareniclina aumenta a exposição sistêmica da vareniclina em 29%, devido a uma redução da depuração renal da vareniclina. Com base na administração concomitante de cimetidina em indivíduos com função renal normal ou em doentes com insuficiência ligeira a moderada, não se recomenda ajuste da dose. Em doentes com compromisso renal grave, a administração concomitante de cimetidina e vareniclina deve ser evitada.

Digoxina

A vareniclina não alterou a farmacocinética em estado de equilíbrio da digoxina.

Varfarina

A vareniclina não alterou a farmacocinética da varfarina. O tempo de protrombina (INR) não foi afetado pela vareniclina. A própria cessação tabágica pode levar a alterações na farmacocinética da varfarina (ver secção 4.4).

Álcool

Os dados clínicos relativos a qualquer potencial interação entre o álcool e a vareniclina são limitados. Tem havido notificações pós-comercialização de efeitos intoxicantes do álcool aumentados em doentes tratados com vareniclina. Não foi determinada uma relação causal entre estes acontecimentos e a vareniclina.

Utilização com outras terapêuticas para a cessação tabágica:

Bupropiom

A vareniclina não alterou a farmacocinética em estado de equilíbrio do bupropiom.

Terapêutica de substituição de nicotina (TSN)

Quando a vareniclina e a TSN transdérmica foram coadministradas a fumadores, durante 12 dias, ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa na média da pressão sistólica sanguínea (média de 2,6 mmHg) medida no último dia do estudo. Neste estudo, a incidência de náuseas, cefaleias, vômitos, tonturas, dispepsia e fadiga foi superior para a associação do que para a TSN isolada.

A segurança e eficácia de CHAMPIX em associação com outras terapêuticas para a cessação tabágica não foram estudadas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com vareniclina (ver secção 5.1).

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de vareniclina durante a gravidez (ver secção 5.1).

Amamentação

Desconhece-se se a vareniclina é excretada no leite materno. Estudos em animais sugerem que a vareniclina é excretada no leite materno. A decisão de continuar/descontinuar o aleitamento ou

de continuar/interromper a terapêutica com CHAMPIX deve ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança, e o benefício da terapêutica com CHAMPIX para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da vareniclina na fertilidade.

Os dados não clínicos não revelaram perigo para o ser humano, com base nos estudos padrão de fertilidade dos machos e fêmeas nos ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

CHAMPIX pode ter uma influência ligeira ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. CHAMPIX pode causar tonturas, sonolência e perda transitória de consciência e, por esse motivo, pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes são aconselhados a não conduzir, utilizar maquinaria complexa ou dedicar-se a outras atividades potencialmente perigosas, até saber se este medicamento afeta a sua capacidade de desempenhar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A cessação tabágica, com ou sem tratamento, está associada a vários sintomas. Por exemplo, foram notificados em doentes que tentavam deixar de fumar disforia ou humor depressivo; insónias, irritabilidade, frustração ou raiva, ansiedade; dificuldade de concentração; agitação; diminuição do ritmo cardíaco; aumento do apetite ou aumento de peso. Não foi feita qualquer tentativa, quer no desenho, quer na análise dos estudos de CHAMPIX, para distinguir entre reações adversas associadas ao tratamento com o fármaco ou reações possivelmente associadas à retirada da nicotina. As reações adversas ao fármaco baseiam-se na avaliação de dados de estudos fase 2-3 de pré-comercialização e foram atualizadas com base em dados agrupados de 18 estudos controlados por placebo pré e pós-comercialização, incluindo cerca de 5.000 doentes tratados com vareniclina.

Em doentes tratados com a dose recomendada de 1 mg duas vezes por dia, após o período inicial de titulação, os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente foram náuseas (28,6%). Na maioria dos casos, as náuseas ocorreram no início do período de tratamento, foram ligeiras a moderadas em gravidade e raramente conduziram a descontinuação.

Resumo tabelar das reações adversas

Na tabela abaixo estão listadas todas as reações adversas, que ocorreram com uma incidência superior do que no placebo, por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa ao fármaco
Infeções e infestações	
Muito frequentes	Nasofaringite
Frequentes	Bronquite, sinusite
Pouco frequentes	Infeção fúngica, infeção viral.
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros	Número de plaquetas diminuído
Doenças do metabolismo e da nutrição	

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa ao fármaco
Frequentes	Aumento de peso, diminuição do apetite, aumento do apetite
Pouco frequentes	Hiperglicemia
Raros	Diabetes <i>mellitus</i> , polidipsia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	Sonhos anómalos, insónia
Pouco frequentes	Ideação suicida, comportamento agressivo, reação de pânico, dificuldade de raciocínio, agitação, alterações do humor, depressão*, ansiedade*, alucinações*, aumento da libido, diminuição da libido
Raros	Psicose, sonambulismo, comportamento anómalo, disforia, bradifrenia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência, tonturas, disgeusia
Pouco frequentes	Convulsão, tremor, letargia, hipoestesia
Raros	Acidente vascular cerebral, hipertonia, disartria, coordenação anómala, hipogeusia, perturbação do ritmo circadiano do sono
Desconhecida	Perda transitória de consciência
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Conjuntivite, dores oculares
Raros	Escotoma, alteração da cor escleral, midríase, fotofobia, miopia, aumento da secreção de lágrimas
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Acufenos
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio, angina de peito, taquicardia, palpitações, aumento do ritmo cardíaco
Raros	Fibrilhação auricular, depressão do segmento ST no eletrocardiograma, diminuição da amplitude da onda T no eletrocardiograma
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Aumento da pressão arterial, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Dispneia, tosse
Pouco frequentes	Inflamação do trato respiratório superior, congestão do trato respiratório, disfonia, rinite alérgica, irritação da garganta, congestão dos seios paranasais, síndrome de tosse das vias respiratórias superiores, rinorreia
Raros	Dor na laringe, ressonar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náusea
Frequentes	Doença do refluxo gastroesofágico, vômitos, obstipação, diarreia, distensão abdominal, dor abdominal, dor de dentes, dispepsia, flatulência, boca seca
Pouco frequentes	Fezes com sangue, gastrite, alteração dos hábitos intestinais, eructação, estomatite aftosa, dor nas gengivas
Raros	Hematémese, alteração das fezes, língua revestida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea, prurido
Pouco frequentes	Eritema, acne, hiperidrose, suores noturnos
Raros	Reações cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e Eritema Multiforme, angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgia, mialgia, dorsalgia

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa ao fármaco
Pouco frequentes	Espasmos musculares, dor torácica musculoesquelética
Raros	Articulações rígidas, costochondrite
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Polaquiúria, noctúria,
Raros	Glicosúria, poliúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	Menorragia
Raros	Corrimento vaginal, disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Dor torácica, fadiga
Pouco frequentes	Desconforto no peito, estado gripal, pirexia, astenia, mal-estar geral
Raros	Sensação de frio, quisto
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Testes de função hepática anómalos
Raros	Análise ao sémen com valores anómalos, aumento da proteína C-reativa, diminuição da quantidade de cálcio no sangue
* Frequências são estimadas a partir de um estudo de coorte observacional pós-comercialização	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem nos ensaios clínicos de pré-comercialização.

Em caso de sobredosagem e se necessário, devem ser instituídas medidas de suporte padronizadas.

Verificou-se que a vareniclina é dialisada em doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 5.2), no entanto, não há experiência em diálise após sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central; medicamentos para tratamento de dependência de drogas; medicamentos utilizados na dependência da nicotina, Código ATC: N07BA03

Mecanismo de ação

A vareniclina liga-se com elevada afinidade e seletividade aos recetores nicotínicos neuronais $\alpha 4\beta 2$ da acetilcolina, onde atua como agonista parcial – composto que tanto tem atividade de agonista, com eficácia intrínseca inferior à da nicotina como atividade antagonista na presença da nicotina.

Estudos eletrofisiológicos *in vitro* e estudos neuroquímicos *in vivo* demonstraram que a vareniclina se liga aos recetores nicotínicos neuronais $\alpha 4\beta 2$ da acetilcolina e estimula a atividade mediada pelo recetor, mas a um nível significativamente inferior ao da nicotina. A nicotina compete para o mesmo local de ligação humano $\alpha 4\beta 2$ nAChR, para o qual a vareniclina tem maior afinidade. Assim, a vareniclina pode efetivamente bloquear a capacidade da nicotina de ativar completamente os recetores $\alpha 4\beta 2$ e o sistema dopamina mesolímbico, o mecanismo neuronal de reforço subjacente de compensação da prática de fumar. A vareniclina é altamente seletiva e liga-se com maior potência ao subtipo do recetor $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0,15$ nM) do que a outros recetores nicotínicos comuns ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3.400$ nM) ou a recetores não nicotínicos e transportadores ($K_i > 1\mu\text{M}$, exceto para os recetores 5-HT₃: $K_i=350$ nM).

Efeitos farmacodinâmicos

A eficácia de CHAMPIX na cessação tabágica resulta da atividade agonista parcial da vareniclina nos recetores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, nos quais a sua ligação produz um efeito suficiente para aliviar os sintomas de desejo e abstinência (atividade agonista) e simultaneamente resulta na redução dos efeitos compensatórios e de reforço do tabaco, pela prevenção da ligação da nicotina aos recetores $\alpha 4\beta 2$ (atividade antagonista).

Eficácia e segurança clínicas

As terapêuticas de cessação tabágica têm maior probabilidade de terem sucesso em doentes motivados para parar de fumar e para os quais são dados aconselhamento e apoio adicionais.

A eficácia de CHAMPIX na cessação tabágica foi demonstrada em 3 ensaios clínicos envolvendo fumadores crónicos de cigarros (≥ 10 cigarros por dia). Dois mil seiscentos e dezanove (2.619) doentes receberam 1 mg de CHAMPIX duas vezes por dia (titulado durante a primeira semana), 669 doentes receberam 150 mg de bupropiom duas vezes por dia (também titulado) e 684 doentes receberam placebo.

Estudos clínicos comparativos

Dois ensaios clínicos idênticos de dupla ocultação compararam prospetivamente a eficácia de CHAMPIX (1 mg duas vezes por dia), do bupropiom de libertação prolongada (150 mg duas vezes por dia) e do placebo, na cessação tabágica. Nestas 52 semanas de duração do estudo, os doentes receberam tratamento durante 12 semanas, seguido de uma fase de 40 semanas de não tratamento.

O parâmetro de avaliação primário dos dois estudos foi a taxa de abstinência contínua durante 4 semanas ininterruptas (4W-CQR), da semana 9 até à semana 12, confirmada pelo doseamento

de monóxido de carbono (CO). O parâmetro de avaliação primário para CHAMPIX demonstrou superioridade estatística relativamente ao bupropiom e placebo.

Após a fase de 40 semanas de não tratamento, um parâmetro secundário de avaliação chave, para ambos os estudos, foi a Taxa de Abstinência Contínua (AC) à semana 52. AC foi definida como a proporção de todos os indivíduos tratados que não fumaram (nem mesmo uma inalação de cigarro), desde a Semana 9 até à Semana 52 e não apresentaram valores de CO > 10 ppm.

A 4W-CQR (semana 9 até à semana 12) e taxa de AC (semana 9 até à semana 52), dos estudos 1 e 2 estão incluídas na tabela abaixo:

	Estudo 1 (n=1022)		Estudo 2 (n=1023)	
	4W CQR	AC Semana 9-52	4W CQR	AC Semana 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropiom	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
<i>Razão de probabilidades</i> CHAMPIX vs placebo	3,91 $p < 0,0001$	3,13 $p < 0,0001$	3,85 $p < 0,0001$	2,66 $p < 0,0001$
<i>Razão de probabilidades</i> CHAMPIX vs bupropiom	1,96 $p < 0,0001$	1,45 $p = 0,0640$	1,89 $p < 0,0001$	1,72 $p = 0,0062$

Doentes que notificaram desejo, sintomas de abstinência e efeitos de reforço do tabaco

Em ambos os estudos 1 e 2, durante o tratamento ativo, o desejo e os sintomas de abstinência foram significativamente reduzidos em doentes aleatorizados para CHAMPIX, comparativamente com o placebo. CHAMPIX também reduziu significativamente os efeitos de reforço do tabaco que podem perpetuar o comportamento de fumador em doentes que fumaram durante o tratamento, comparativamente ao placebo. Os efeitos da vareniclina no desejo, abstinência e reforço do tabaco não foram medidos durante a fase de acompanhamento de não tratamento, de longa duração.

Estudo de manutenção de abstinência

O terceiro estudo avaliou o benefício de uma terapêutica adicional de CHAMPIX, durante 12 semanas, na manutenção da abstinência. Os doentes neste estudo (n=1927) receberam, num estudo aberto, 1 mg de CHAMPIX, duas vezes por dia, durante 12 semanas. Os doentes que deixaram de fumar até à Semana 12 foram posteriormente aleatorizados para receberem CHAMPIX (1 mg duas vezes por dia) ou placebo, durante 12 semanas adicionais, para uma duração total do estudo de 52 semanas.

O parâmetro primário do estudo foi a taxa de abstinência contínua (AC) com confirmação de CO, desde a semana 13 até à semana 24 na fase de tratamento de dupla ocultação. Um parâmetro secundário importante foi a taxa de Abstinência Contínua (AC) desde a semana 13 até à semana 52.

Este estudo demonstrou o benefício de um tratamento adicional de 12 semanas com CHAMPIX 1 mg duas vezes por dia, para a manutenção da abstinência tabágica comparativamente ao placebo; a superioridade relativamente ao placebo para a AC foi mantida até à semana 52. Os resultados principais estão resumidos na tabela seguinte:

Taxas de abstinência contínua em indivíduos tratados com Champix versus Placebo

CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Diferença (IC 95%)	<i>Razão de probabilidades</i> (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)

*AC: Taxa de abstinência contínua

A experiência clínica atual para se determinar a eficácia clínica da utilização de CHAMPIX em pessoas de raça negra é limitada.

Data flexível para parar de fumar entre as semanas 1 e 5

Foi avaliada a eficácia e segurança da vareniclina em fumadores que tiveram a flexibilidade para parar de fumar entre as semanas 1 e 5 do tratamento. Neste estudo de 24 semanas, os doentes receberam tratamento durante 12 semanas seguido de uma fase de seguimento de 12 semanas sem tratamento. A taxa de abstinência contínua durante 4 semanas ininterruptas (4W-CQR), da semana 9 até à semana 12, para a vareniclina e placebo foi 53,9% e 19,4%, respetivamente (diferença=34,5%, IC 95%: 27,0%-42,0%) e a taxa de abstinência contínua (AC) nas semanas 9-24 foi 35,2% (vareniclina) vs 12,7% (placebo) (diferença=22,5%, IC 95%: 15,8%-29,1%). Aos doentes que não queiram ou que não tenham a possibilidade de estabelecer uma data limite para parar de fumar num período de 1-2 semanas, pode ser sugerido iniciar o tratamento e em seguida escolher uma data na qual irão parar de fumar, num período de 5 semanas.

Estudo com indivíduos tratados novamente com CHAMPIX

O CHAMPIX foi avaliado num ensaio controlado por placebo em dupla ocultação com 494 doentes que já tinham feito uma tentativa para parar de fumar com CHAMPIX e que não conseguiram parar de fumar ou tiveram uma recaída após o tratamento. Os indivíduos que sofreram um acontecimento adverso preocupante durante o tratamento anterior foram excluídos. Os indivíduos foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para CHAMPIX 1 mg duas vezes ao dia (N=249) ou para placebo (N=245), durante 12 semanas de tratamento, e acompanhados até 40 semanas após o tratamento. Os doentes incluídos neste estudo já tinham tomado CHAMPIX pelo menos três meses antes da admissão no estudo, numa tentativa para parar de fumar (com uma duração total do tratamento de, pelo menos, duas semanas), e já fumavam há, pelo menos, quatro semanas.

Os doentes tratados com CHAMPIX apresentaram uma taxa superior de abstinência com confirmação de CO durante as semanas 9 a 12 e da semana 9 à semana 52 comparativamente com indivíduos tratados com placebo. Os resultados principais estão resumidos na tabela seguinte:

Taxas de abstinência contínua em indivíduos tratados com Champix versus Placebo

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Razão de probabilidades (IC 95%), Valor <i>p</i>
AC* semanas 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), <i>p</i> <0,0001
AC* semanas 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), <i>p</i> <0,0001

*AC: Taxa de abstinência contínua

Abordagem gradual para parar de fumar

O CHAMPIX foi avaliado num estudo de 52 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação em 1510 indivíduos que não conseguiam ou não queriam parar de fumar num prazo de quatro semanas, mas que queriam reduzir o ato de fumar gradualmente durante um período

de 12 semanas antes de parar de fumar. Os indivíduos foram aleatorizados a tomar CHAMPIX 1 mg duas vezes por dia (n=760) ou placebo (n=750) durante 24 semanas e foram seguidos após o tratamento até à semana 52. Os indivíduos foram instruídos a reduzir o número de cigarros que fumavam em, pelo menos 50%, até ao final das primeiras quatro semanas de tratamento, seguido de uma outra redução de 50% entre a semana quatro e a semana oito do tratamento, com o objetivo de chegar à abstinência total até à semana 12. Após a fase inicial de redução de 12 semanas, os indivíduos continuaram o tratamento durante outras 12 semanas. Os indivíduos tratados com CHAMPIX apresentaram uma Taxa de Abstinência Contínua significativamente mais alta em comparação com os do grupo do placebo; os resultados principais estão resumidos na tabela seguinte:

Taxas de Abstinência Contínua em indivíduos tratados com Champix versus Placebo

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Razão de probabilidades (IC 95%), Valor <i>p</i>
AC* semanas 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
AC* semanas 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

* AC: Taxa de Abstinência Contínua

O perfil de segurança do CHAMPIX neste estudo revelou-se consistente com o observado nos estudos pré-comercialização.

Indivíduos com doença cardiovascular

O CHAMPIX foi avaliado, num estudo aleatorizado em dupla ocultação controlado com placebo em indivíduos com doença cardiovascular controlada (doença isolada, ou em adição, à hipertensão) que tenha sido diagnosticada há mais de 2 meses. Os indivíduos foram aleatorizados a tomar CHAMPIX 1 mg duas vezes por dia (n=353) ou placebo (n=350) durante 12 semanas e, em seguida, foram seguidos durante 40 semanas após o tratamento. A taxa de abstinência contínua durante 4 semanas ininterruptas (4W-CQR) para a vareniclina e placebo foi 47,3% e 14,3%, respetivamente e a taxa de AC (semana 9 até à semana 52) foi 19,8% (vareniclina) vs 7,4% (placebo).

Mortes e acontecimentos cardiovasculares graves foram analisados em ocultação por um Comité. Os seguintes acontecimentos analisados ocorreram com uma frequência $\geq 1\%$ em ambos os grupos de tratamento durante o tratamento (ou no período de 30 dias após o tratamento): enfarte do miocárdio não fatal (1,1% vs 0,3% para o CHAMPIX e placebo, respetivamente), e hospitalização devida a angina de peito (0,6% vs 1,1%). Durante o período de seguimento sem tratamento até às 52 semanas, os acontecimentos analisados incluíram a necessidade para revascularização coronária (2,0% vs 0,6%), hospitalização devida a angina de peito (1,7% vs 1,1%), e novo diagnóstico de doença vascular periférica (DVP) ou admissão para um procedimento para tratamento da DVP (1,4% vs 0,6%). Alguns dos doentes que necessitaram de revascularização coronária foram submetidos ao procedimento como parte do controlo do enfarte do miocárdio não fatal e hospitalização por angina. Ao longo do estudo de 52 semanas, ocorreu morte cardiovascular em 0,3% dos doentes do grupo tratado com CHAMPIX e 0,6% dos doentes do grupo tratado com placebo.

Uma metanálise de 15 ensaios clínicos com a duração de tratamento ≥ 12 semanas, que inclui 7002 doentes (4190 com CHAMPIX, 2812 com placebo), foi efetuada para avaliar sistematicamente a segurança cardiovascular do CHAMPIX. O estudo em doentes com doença cardiovascular controlada descrito acima foi incluído na metanálise.

A análise de segurança cardiovascular efetuada incluiu a ocorrência e tempo até a ocorrência de um parâmetro primário composto de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE), definido como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, e AVC não fatal. Estes acontecimentos incluídos no parâmetro primário foram verificados em ocultação por um comité independente. No geral, ocorreu um número reduzido de MACE, durante o tratamento, nos ensaios incluídos na metanálise (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]. Adicionalmente, ocorreu até 30 dias após o tratamento, um número reduzido de MACE (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

A metanálise demonstrou que a exposição ao CHAMPIX resultou num risco relativo para a ocorrência de MACE de 2,83 (IC 95% de 0,76 a 10,55, $p=0,12$) para os doentes durante o tratamento e 1,95 (IC 95% de 0,79 a 4,82, $p=0,15$) para doentes até 30 dias após o tratamento. Estes resultados são equivalentes a um aumento de exposição estimado de 6,5 e 6,3 acontecimentos MACE por 1000 doentes/ano, respetivamente. O risco relativo para a ocorrência de MACE foi mais elevado em doentes com fatores de risco cardiovascular em adição ao ser fumador, comparativamente ao observado em doentes sem fatores de risco cardiovasculares que não ser fumador. Na metanálise houve taxas idênticas de mortalidade por todas as razões, (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) e mortalidade cardiovascular (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) nos braços de CHAMPIX comparativamente com os braços de placebo.

Estudo de avaliação da segurança cardiovascular em indivíduos com e sem historial de doença psiquiátrica

A segurança cardiovascular (CV) de CHAMPIX foi avaliada no estudo em indivíduos com e sem historial de doença psiquiátrica (estudo principal; ver secção 5.1 – *Segurança neuropsiquiátrica*) e na sua extensão sem tratamento, o Estudo de Avaliação da Segurança Cardiovascular, que incluiu 4595 dos 6293 indivíduos que concluíram o estudo principal (N=8058) e que os seguiu até à Semana 52. De todos os indivíduos tratados no estudo principal, 1749 (21,7%) tiveram um risco CV médio e 644 (8,0%) tiveram um risco CV elevado, tal como definido pela escala de *Framingham*.

O parâmetro de avaliação primário CV era o tempo até à ocorrência de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE), definido como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal, durante o tratamento. As mortes e os acontecimentos cardiovasculares foram adjudicados em ocultação por um comité independente.

A tabela seguinte apresenta a incidência de MACE e os riscos relativos vs placebo para todos os grupos de tratamento durante o tratamento e cumulativos para o tratamento mais 30 dias adicionais e até ao final do estudo.

	CHAMPIX N=2016	Bupropiom N=2006	TSN N=2022	Placebo N=2014
<i>Durante o tratamento</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Risco relativo (IC 95%) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Durante o tratamento mais 30 dias adicionais</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Risco relativo (IC 95%) vs placebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<i>Até ao final do estudo</i>				

MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Risco relativo (IC 95%) vs placebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

A utilização de CHAMPIX, bupropiom e TSN não foi associada a um risco aumentado de AA CV em fumadores tratados até 12 semanas e seguidos até 1 ano comparado com o placebo, embora devido ao número relativamente baixo de acontecimentos globais, não possa ser totalmente excluída uma associação.

Indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ligeira a moderada

Foi demonstrada, num ensaio clínico aleatorizado em dupla ocultação controlado com placebo, a eficácia e segurança do CHAMPIX (1 mg duas vezes por dia) na cessação tabágica em indivíduos com DPOC ligeira a moderada. Neste estudo com a duração de 52 semanas, os doentes receberam tratamento durante 12 semanas, seguido de uma fase de seguimento de 40 semanas de não tratamento. O parâmetro primário do estudo foi a, confirmada por monóxido de carbono (CO) expirado, taxa de abstinência contínua durante 4 semanas ininterruptas (4W-CQR) da semana 9 até à semana 12 e um parâmetro secundário chave foi a Taxa de Abstinência Contínua (AC) da semana 9 até à semana 52. O perfil de segurança da vareniclina foi comparável ao que foi notificado noutros ensaios na população em geral, incluindo segurança pulmonar. Os resultados da 4W-CQR (semanas 9 até 12) e taxa de AC (semanas 9 até 52), estão incluídas na tabela abaixo:

	4W CQR	AC Semanas 9-52
CHAMPIX, (n=248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n=251)	8,8%	5,6%
<i>Razão de probabilidades (CHAMPIX vs Placebo)</i>	8,4 <i>p</i> < 0,0001	4,04 <i>p</i> < 0,0001

Estudo em indivíduos com história de perturbação depressiva major:

A eficácia da vareniclina foi confirmada num ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, em 525 indivíduos com história de depressão *major* nos últimos 2 anos ou atualmente em tratamento estável. As taxas de abstinência contínua nesta população foram semelhantes às observadas na população geral. A taxa de abstinência contínua entre as semanas 9-12 foi de 35,9% no grupo tratado com vareniclina *versus* 15,6% no grupo controlado por placebo (razões de probabilidades (OR) 3,35 (IC 95%: 2,16-5,21) e entre as semanas 9-52 foi de 20,3 % *versus* 10,4%, respetivamente, (OR 2,36 (IC 95%: 1,40-3,98)). Os acontecimentos adversos mais frequentes ($\geq 10\%$) nos indivíduos a tomar vareniclina foram náuseas (27,0% *vs* 10,4% com placebo), cefaleias (16,8% *vs* 11,2%), sonhos anómalos (11,3% *vs* 8,2%), insónia (10,9% *vs* 4,8%) e irritabilidade (10,9% *vs* 8,2%). As escalas psiquiátricas demonstraram não haver diferenças entre os grupos vareniclina e placebo nem agravamento geral da depressão, ou de outros sintomas psiquiátricos, em qualquer um dos grupos de tratamento, durante o estudo.

Estudo em indivíduos com esquizofrenia estável ou perturbação esquizoafetiva

A segurança e tolerabilidade da vareniclina foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, aleatorizado 2:1 para a vareniclina (1 mg duas vezes por dia) ou placebo durante 12 semanas com 12 semanas de seguimento sem medicação, em 128 fumadores com esquizofrenia estável ou perturbação esquizoafetiva e com terapêutica antipsicótica.

Os acontecimentos adversos mais frequentes nos indivíduos a tomar vareniclina foram náuseas (23,8% vs 14,0% com placebo), cefaleias (10,7% vs 18,6% com placebo) e vômitos (10,7% vs 9,3% com placebo). Entre os acontecimentos adversos neuropsiquiátricos notificados, o único acontecimento notificado em qualquer um dos grupos tratamento (em $\geq 5\%$ dos indivíduos) foi insónia, com uma taxa mais elevada no grupo vareniclina do que no grupo placebo (9,5% vs 4,7%).

No geral, não foi verificado agravamento da esquizofrenia em qualquer um dos grupos tratamento, medido de acordo com as escalas psiquiátricas e não houve alterações nos sinais extrapiramidais. No grupo vareniclina, comparativamente ao placebo, foram notificados ideação ou comportamento suicida numa proporção mais elevada de indivíduos antes do recrutamento (história de vida) e após o fim do período de tratamento ativo (nos dias 33 a 85 após a última dose do tratamento). Durante o período de tratamento ativo, a incidência de acontecimentos relacionados com suicídio foi semelhante entre os indivíduos tratados com vareniclina e os indivíduos tratados com placebo (11% vs 9,3%, respetivamente). A percentagem de indivíduos com acontecimentos relacionados com suicídio na fase de tratamento ativo comparativamente com a fase pós-tratamento manteve-se inalterada no grupo de vareniclina; no grupo placebo, esta percentagem foi menor na fase pós-tratamento. Apesar de não terem havido suicídios, houve uma tentativa de suicídio num indivíduo tratado com vareniclina cuja história de vida incluía várias tentativas de suicídio. Os dados limitados disponíveis deste estudo único de cessação tabágica não são suficientes para permitir conclusões definitivas sobre segurança em doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva.

Estudo de segurança neuropsiquiátrica em indivíduos com e sem historial de doença psiquiátrica

A vareniclina foi avaliada num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por substância ativa e por placebo que incluiu indivíduos com historial de doença psiquiátrica (coorte psiquiátrica, n=4.074) e indivíduos sem historial de doença psiquiátrica (coorte não-psiquiátrica, n=3.984). Os indivíduos com idade entre os 18 e 75 anos, a fumarem 10 ou mais cigarros por dia, foram aleatorizados 1:1:1:1 para receber vareniclina 1 mg BID, bupropiom SR 150 mg BID, terapêutica de substituição de nicotina (TSN) em sistema transdérmico de 21 mg/dia com redução progressiva de dose ou placebo, durante um período de tratamento de 12 semanas. De seguida, foram acompanhados durante outras 12 semanas após o tratamento.

O parâmetro de avaliação primário de segurança foi um composto dos seguintes acontecimentos adversos neuropsiquiátricos (NPS): acontecimentos graves de ansiedade, depressão, sensação anormal ou hostilidade, e/ou acontecimentos adversos moderados ou graves de agitação, agressão, delírio, alucinações, ideação homicida, mania, pânico, paranoia, psicose, ideação suicida, comportamento suicida e suicídio concretizado.

A tabela seguinte indica as frequências dos acontecimentos no parâmetro de avaliação primário composto por acontecimentos adversos NPS por grupo de tratamento, e as diferenças de risco (DR) (IC de 95%) face ao placebo para a coorte não-psiquiátrica.

Adicionalmente, a tabela indica o subconjunto do parâmetro de avaliação composto por acontecimentos adversos NPS de intensidade grave.

	Coorte não-psiquiátrica N=3984			
	Vareniclina	Bupropiom	TSN	Placebo
Número de doentes tratados	990	989	1.006	999

Parâmetro de avaliação primário composto por AA NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95%) vs Placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Parâmetro de avaliação composto por AA NPS de intensidade grave, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AA, acontecimento adverso; TSN – Terapêutica de substituição de nicotina em sistema transdérmico

As frequências dos acontecimentos no parâmetro de avaliação composto foram baixas em todos os grupos de tratamento e semelhantes ou inferiores em cada um dos tratamentos com substância ativa quando comparados ao placebo. A utilização de vareniclina, bupropiom e TSN na coorte não-psiquiátrica não esteve associada a um aumento significativo do risco de acontecimentos adversos NPS no parâmetro de avaliação primário composto quando comparado com placebo (os IC de 95% foram inferiores ou incluíram o zero).

A percentagem de indivíduos com ideação e/ou comportamento suicida baseado na Escala de Columbia para a Avaliação do Risco de Suicídio (C-SSRS) foi semelhante entre os grupos de vareniclina e placebo durante o tratamento e no período de seguimento sem tratamento, tal como descrito na tabela seguinte:

	Coorte não-psiquiátrica N=3984			
	Vareniclina N=990 n (%)	Bupropiom N=989 n (%)	TSN N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
Durante o tratamento				
Número avaliado	988	983	996	995
Comportamento e/ou ideação suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamento suicida	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideação suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Durante o seguimento				
Número avaliado	807	816	800	805
Comportamento e/ou ideação suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamento suicida	0	1 (0,1)	0	0
Ideação suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

TSN=terapêutica de substituição de nicotina em sistema transdérmico

Ocorreu durante o período de tratamento um suicídio concretizado, com um indivíduo a ser tratado com placebo na coorte não-psiquiátrica.

A tabela seguinte contém as frequências dos acontecimentos no parâmetro de avaliação primário composto para acontecimentos NPS por grupo de tratamento e os DR (IC de 95%) vs placebo

na coorte psiquiátrica. Os componentes individuais do parâmetro de avaliação são também mencionados.

Adicionalmente, a tabela indica o subconjunto do parâmetro de avaliação composto de AA NPS de intensidade grave.

	Coorte psiquiátrica			
	N=4.074			
	Vareniclina	Bupropiom	TSN	Placebo
Número de doentes tratados	1.026	1.017	1.016	1.015
Parâmetro de avaliação primário composto por AA NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95%) vs Placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Componentes do Parâmetro de avaliação primário de AA NPS, n (%):				
Ansiedade ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressão ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Sensação anormal ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilidade ^a	0	0	0	0
Agitação ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressão ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Delírio ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Alucinações ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideação homicida ^b	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pânico ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranóia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psicose ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamento suicida ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideação suicida ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicídio concretizado ^b	0	0	0	0
Parâmetro de avaliação composto de AA NPS de intensidade grave, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AA – Acontecimentos adversos; Grau^a = AA de intensidade grave; Grau^b = AA de intensidade moderada e grave; TSN – Terapêutica de substituição de nicotina em sistema transdérmico.

Foram notificados mais acontecimentos em doentes na coorte psiquiátrica em cada um dos grupos de tratamento quando comparados com a coorte não-psiquiátrica e a incidência de acontecimentos no parâmetro de avaliação composto foi superior para cada um dos tratamentos com substância ativa, quando comparados com o placebo. No entanto, a utilização de vareniclina, bupropiom e TSN na coorte psiquiátrica não esteve associada a um aumento significativo do risco de acontecimentos adversos NPS no parâmetro de avaliação primário composto quando comparados com o placebo (IC de 95%, incluíram o zero).

Na coorte psiquiátrica, a percentagem de indivíduos com ideação e/ou comportamento suicida baseado na Escala de Columbia para a Avaliação do Risco de Suicídio (C-SSRS) foi semelhante entre os grupos da vareniclina e placebo durante o tratamento e no período de seguimento sem tratamento, tal como descrito na tabela seguinte:

	Coorte psiquiátrica N=4.074			
	Vareniclina N=1.026 n (%)	Bupropiom N=1.017 n (%)	TSN N=1.016 n (%)	Placebo N=1.015 n (%)
Durante o tratamento				
Número avaliado	1.017	1.012	1.006	1.006
Comportamento e/ou ideação suicida	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportamento suicida	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Ideação suicida	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Durante o seguimento				
Número avaliado	833	836	824	791
Comportamento e/ou ideação suicida	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportamento suicida	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideação suicida	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

TSN=Terapêutica de substituição de nicotina em sistema transdérmico

Não ocorreram quaisquer suicídios concretizados na coorte psiquiátrica.

Os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados nos indivíduos tratados com vareniclina neste estudo foram semelhantes aos observados nos estudos pré-comercialização. Em ambas as coortes, os indivíduos tratados com vareniclina demonstraram superioridade estatística de abstinência confirmada pelo CO exalado durante as semanas 9 a 12 e 9 a 24, quando comparados com os indivíduos tratados com bupropiom, sistema transdérmico de nicotina e placebo (por favor consultar a tabela abaixo).

Os resultados-chave de eficácia encontram-se resumidos na tabela seguinte:

	Coorte não-psiquiátrica	Coorte psiquiátrica
AC 9-12 n/N (%)		
Vareniclina	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropiom	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
TSN	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
Comparações entre os tratamentos: Razão de probabilidades (IC de 95%), valor de <i>p</i>		
Vareniclina vs Placebo	4,00 (3,20; 5,00), <i>p</i> <0,0001	3,24 (2,56; 4,11), <i>p</i> <0,0001
Bupropiom vs Placebo	2,26 (1,80; 2,85), <i>p</i> <0,0001	1,87 (1,46; 2,39), <i>p</i> <0,0001
TSN vs Placebo	2,30 (1,83; 2,90), <i>p</i> <0,0001	2,00 (1,56; 2,55), <i>p</i> <0,0001
Vareniclina vs Bupropiom	1,77 (1,46; 2,14), <i>p</i> <0,0001	1,74 (1,41; 2,14), <i>p</i> <0,0001
Vareniclina vs TSN	1,74 (1,43; 2,10), <i>p</i> <0,0001	1,62 (1,32; 1,99), <i>p</i> <0,0001

	Coorte não-psiquiátrica	Coorte psiquiátrica
AC 9-24 n/N (%)		
Vareniclina	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropiom	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
TSN	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
Comparações entre os tratamentos: Razão de probabilidades (IC de 95%), valor de p		
Vareniclina vs Placebo	2,99 (2,33; 3,83), $p<0,0001$	2,50 (1,90; 3,29), $p<0,0001$
Bupropiom vs Placebo	2,00 (1,54; 2,59), $p<0,0001$	1,77 (1,33; 2,36), $p<0,0001$
TSN vs Placebo	1,96 (1,51; 2,54), $p<0,0001$	1,65 (1,24; 2,20), $p=0,0007$
Vareniclina vs Bupropiom	1,49 (1,20; 1,85), $p=0,0003$	1,41 (1,11; 1,79), $p=0,0047$
Vareniclina vs TSN	1,52 (1,23; 1,89), $p=0,0001$	1,51 (1,19; 1,93), $p=0,0008$

AC=Taxa de abstinência contínua; IC=intervalo de confiança; TSN=terapêutica de substituição de nicotina em sistema transdérmico

Metanálises e estudos observacionais de segurança neuropsiquiátrica

A análise de dados de ensaios clínicos não demonstrou a existência de um maior risco de acontecimentos neuropsiquiátricos graves com vareniclina em comparação com o placebo. Adicionalmente, os estudos observacionais independentes não suportaram um aumento do risco de acontecimentos neuropsiquiátricos graves em doentes tratados com vareniclina, em comparação com os doentes a quem foi prescrita terapêutica de substituição de nicotina (TSN) ou bupropiom.

Descontinuação do tratamento

A taxa de interrupção do tratamento devido a reações adversas foi de 11,4% para a vareniclina comparativamente a 9,7% para o placebo. Neste grupo, as taxas de descontinuação para as reações adversas mais comuns em doentes tratados com vareniclina foram as seguintes: náuseas (2,7% vs. 0,6% para o placebo), cefaleias (0,6% vs. 1,0% para o placebo), insónia (1,3% vs. 1,2% para o placebo), e sonhos anómalos (0,2% vs. 0,2% para o placebo).

Análise dos ensaios clínicos:

Uma metanálise de 5 ensaios aleatorizados em dupla ocultação e controlados por placebo, que incluiu 1.907 doentes (1.130 com vareniclina, 777 com placebo), foi efetuada para avaliar a ideação e o comportamento suicidas segundo a Escala Columbia para Avaliação do Risco de Suicídio (C-SSRS). Esta metanálise incluiu um ensaio (N=127) em doentes com antecedentes de esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva e um outro ensaio (N=525) em doentes com antecedentes de depressão. Os resultados não demonstraram um aumento da incidência de ideação e/ou comportamento suicidas nos doentes tratados com vareniclina em comparação com os doentes tratados com placebo, conforme se demonstra na tabela abaixo. Dos 55 doentes que notificaram ideação ou comportamento suicidas, 48 (24 com vareniclina, 24 com placebo) pertenciam aos dois ensaios que incluíam doentes com antecedentes de esquizofrenia/perturbação esquizoafetiva ou com depressão. Poucos doentes notificaram este tipo de acontecimentos nos outros três ensaios (4 com vareniclina, 3 com placebo).

Número de doentes e risco relativo de ideação e/ou comportamento suicidas notificados segundo a C-SSRS de uma metanálise de 5 ensaios clínicos comparativos entre vareniclina e placebo:

	Vareniclina (N=1130)	Placebo (N=777)
Doentes com ideação e/ou comportamento suicidas* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Doentes/ano de exposição	325	217
Risco relativo # (RR; IC 95%)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Destes, um doente em cada braço de tratamento notificou comportamento suicida
** Doentes com acontecimentos até 30 dias após o tratamento; as % não são ponderadas por estudo
RR de taxas de incidência por 100 doentes/ano

Uma metanálise de 18 ensaios clínicos em dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo foi efetuada para avaliar a segurança neuropsiquiátrica da vareniclina. Estes ensaios incluíram os 5 ensaios descritos acima que utilizaram a C-SSRS, bem como um total de 8.521 doentes (5.072 com vareniclina, 3.449 com placebo), alguns dos quais com doenças psiquiátricas. Os resultados demonstraram uma incidência semelhante de acontecimentos adversos neuropsiquiátricos combinados, exceto perturbações do sono, nos doentes tratados com vareniclina em comparação com os doentes tratados com placebo, com um risco relativo (RR) de 1,01 (IC 95%: 0,89 - 1,15). Os dados agrupados destes 18 ensaios demonstraram uma taxa de incidência semelhante das categorias individuais de acontecimentos psiquiátricos em doentes tratados com vareniclina em comparação com os doentes tratados com placebo. A tabela seguinte descreve as categorias de acontecimentos adversos notificados com maior frequência ($\geq 1\%$) relacionados com a segurança psiquiátrica, exceto perturbações e distúrbios do sono.

Acontecimentos psiquiátricos adversos que ocorreram em $\geq 1\%$ dos doentes de dados agrupados de 18 ensaios clínicos:

	Vareniclina (N=5072)	Placebo (N=3449)
Perturbações e sintomas de ansiedade	253 (5,0)	206 (6,0)
Perturbações e alterações de humor depressivo	179 (3,5)	108 (3,1)
Perturbações e alterações do humor NC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NC = não especificados

As contagens (percentagens) correspondem ao número de doentes que notificaram o acontecimento

Estudos observacionais

Quatro estudos observacionais, cada um deles incluindo 10.000 a 30.000 utilizadores de vareniclina nas análises ajustadas, compararam o risco de acontecimentos neuropsiquiátricos graves, incluindo hospitalizações em neuropsiquiatria e lesões autoinfligidas fatais e não fatais, em doentes tratados com vareniclina *versus* doentes a quem foi prescrita TSN ou bupropiom. Todos os estudos consistiram em estudos de coorte retrospectivos e incluíram doentes com e sem antecedentes de doenças psiquiátricas. Todos os estudos utilizaram métodos estatísticos para controlar fatores de confundimento, incluindo prescrição preferencial de vareniclina a doentes mais saudáveis, apesar de existir uma possibilidade de confundimento residual.

Dois dos estudos não detetaram diferenças no risco de hospitalizações por eventos neuropsiquiátricos entre os utilizadores de vareniclina e os utilizadores de sistemas transdérmicos de nicotina (*Hazard ratio (HR)* de 1,14; IC 95%: 0,56 - 2,34 no primeiro estudo e de 0,76; IC 95%: 0,40 - 1,46 no segundo estudo). A capacidade para detetar diferenças entre estes dois estudos foi limitada. O terceiro estudo não descreveu diferenças no risco de acontecimentos adversos psiquiátricos diagnosticados durante uma visita ao serviço de urgência ou internamento de doentes entre os utilizadores de vareniclina e os utilizadores de bupropiom (*Hazard ratio (HR)* de 0,85; IC 95%: 0,55 - 1,30). Com base em notificações pós-comercialização, o bupropiom pode estar associado a acontecimentos adversos neuropsiquiátricos.

O quarto estudo não demonstrou provas de um risco mais elevado de lesões autoinfligidas fatais e não fatais (*Hazard ratio (HR)* de 0,88, IC 95%: 0,52 - 1,49) em doentes a quem foi prescrita

vareniclina em comparação com doentes a quem foi prescrita TSN. A ocorrência de suicídio detetado foi rara durante os três meses após os doentes terem iniciado um tratamento farmacológico (dois casos em 31.260 utilizadores de vareniclina e seis casos em 81.545 utilizadores de TSN).

Estudo de coorte de gravidez

Um estudo de coorte baseado na população comparou crianças expostas a CHAMPIX *in utero* (N=335) com crianças nascidas de mães que fumaram durante a gravidez (N=78.412) e com crianças nascidas de mães não fumadoras (N=806.438). Neste estudo, as crianças expostas a CHAMPIX *in utero*, quando comparadas com as crianças nascidas de mães que fumaram durante a gravidez, tiveram taxas inferiores de malformações congénitas (3,6% vs 4,3%), de nados -mortos (0,3% vs 0,5%), de partos pré-termo (7,5% vs 7,9%), de recém-nascidos com baixo peso para o tempo de gestação (12,5% vs 17,1%) e de rutura prematura das membranas (3,6% vs 5,4%).

População pediátrica

A eficácia e a segurança da vareniclina foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em 312 doentes com idade entre os 12 e os 19 anos, que tinham fumado, em média, pelo menos 5 cigarros por dia durante os 30 dias anteriores ao recrutamento e que tinham uma pontuação de, pelo menos, 4 na escala do Teste de Fagerstrom de dependência da nicotina. Os doentes foram estratificados por idade (12-16 anos de idade e 17-19 anos de idade) e por peso corporal (≤ 55 kg e > 55 kg). Após duas semanas de titulação, os doentes aleatorizados para vareniclina com um peso corporal > 55 kg receberam 1 mg duas vezes por dia (grupo de dose alta) ou 0,5 mg duas vezes por dia (grupo de dose baixa), ao passo que os doentes com um peso corporal ≤ 55 kg receberam 0,5 mg duas vezes por dia (grupo de dose alta) ou 0,5 mg uma vez por dia (grupo de dose baixa). Os doentes receberam tratamento durante 12 semanas, seguido de um período sem tratamento de 40 semanas, juntamente com aconselhamento apropriado para a idade durante o estudo.

A tabela seguinte do estudo pediátrico supramencionado mostra uma comparação das taxas de abstinência contínua (AC) das semanas 9-12, confirmadas pelo teste da cotinina urinária, para a análise completa no âmbito da população global do estudo e da população dos 12-17 anos de idade.

Taxa de AC 9-12 (%)	Global n/N (%)	12 a 17 anos de idade n/N (%)
Dose alta de vareniclina	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Dose baixa de vareniclina	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Placebo	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Comparações dos tratamentos	Odds ratio na taxa de AC 9-12 (IC 95%) [valor p]	
Dose alta de vareniclina vs Placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Dose baixa de vareniclina vs Placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

* Este valor p não é considerado estatisticamente significativo. Os procedimentos de testes estatísticos pré-especificados após a comparação de tratamentos dose alta de vareniclina vs placebo no estudo global não alcançaram significado estatístico.

IC =intervalo de confiança; N=número de participantes aleatorizados; n=número de participantes que, em cada consulta desde a semana 9 até à 12 (inclusive), comunicaram não terem fumado e não terem utilizado outros produtos contendo nicotina desde a última consulta do estudo/último contacto (no Questionário de utilização de nicotina), e em todas essas consultas foi confirmado que tinham cessado com base no teste da cotinina urinária.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de vareniclina ocorreram, tipicamente, entre 3-4 horas após administração oral. Após a administração de doses orais múltiplas a voluntários saudáveis, as condições de estado de equilíbrio foram obtidas no prazo de 4 dias. A absorção é virtualmente completa após a administração oral e a disponibilidade sistêmica é elevada. A biodisponibilidade oral da vareniclina não é afetada pelos alimentos ou pela hora da toma.

Distribuição

A vareniclina penetra nos tecidos, incluindo o cérebro. O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio é em média de 415 litros (CV %= 50). A ligação da vareniclina às proteínas plasmáticas é baixa ($\leq 20\%$) e independente da idade e função renal. Em roedores, a vareniclina atravessa a placenta e é excretada no leite.

Biotransformação

A vareniclina é muito pouco metabolizada, sendo 92% excretada sob a forma inalterada na urina, e menos de 10% excretada na forma de metabolito. Os metabolitos minoritários na urina incluem a vareniclina N-carbamoilglucuronida e hidroxivareniclina. Na circulação, a vareniclina corresponde a 91% de material relacionado com o fármaco. Os metabolitos minoritários na circulação incluem a vareniclina N-carbamoilglucuronida e N-glucosilvareniclina.

Estudos *in vitro* demonstraram que a vareniclina não inibe as enzimas do citocromo P450 (IC₅₀ > 6.400 ng/ml). As enzimas P450 testadas para inibição foram: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4/5. Adicionalmente, em hepatócitos humanos *in vitro*, a vareniclina demonstrou não induzir a atividade das enzimas do citocromo P450 1A2 e 3A4. Assim, é pouco provável que a vareniclina altere a farmacocinética de compostos que são metabolizados principalmente por enzimas do citocromo P450.

Eliminação

A semivida de eliminação da vareniclina é de aproximadamente 24 horas. A eliminação renal da vareniclina é feita principalmente por filtração glomerular juntamente com secreção tubular ativa, via transporte orgânico de catiões, OCT2 (ver secção 4.5).

Linearidade/Não linearidade

A vareniclina exibe uma cinética linear tanto quando administrada como dose única (0,1 a 3 mg) como quando administrada em doses múltiplas (1 a 3 mg/dia).

Farmacocinética em populações especiais de doentes

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da vareniclina devidas à idade, raça, sexo, condição do fumador, ou utilização concomitante de medicamentos, como demonstrado em estudos específicos de farmacocinética e na análise farmacocinética da população.

Compromisso hepático

Devido à ausência de metabolismo hepático significativo, a farmacocinética da vareniclina não deve ser afetada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2)

Compromisso renal

A farmacocinética da vareniclina não foi alterada em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina estimada > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min). Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina estimada ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min), a exposição à vareniclina aumentou 1,5 vezes comparativamente a indivíduos com função renal normal (depuração da creatinina estimada > 80 ml/min). Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada < 30 ml/min) a exposição à vareniclina aumentou 2,1 vezes. Em doentes com doença renal em fase terminal, a vareniclina foi eficientemente removida por hemodiálise (ver secção 4.2).

Idosos

A farmacocinética da vareniclina em doentes idosos com função renal normal (65-75 anos de idade) é similar à farmacocinética dos indivíduos adultos mais novos (ver secção 4.2). Para doentes idosos com função renal diminuída ver por favor secção 4.2.

População pediátrica

Foram investigadas, em doentes pediátricos com idades entre os 12 e 17 anos (inclusive) as farmacocinéticas da vareniclina com dose única e doses múltiplas, que foram aproximadamente proporcionais às doses no intervalo de doses estudadas de 0,5 mg a 2 mg por dia. A exposição sistémica no estado estacionário, em doentes adolescentes com peso > 55 kg, avaliada pela AUC (0-24), foi comparável ao observado para as mesmas doses na população adulta. Quando foram administrados 0,5 mg duas vezes por dia, a exposição diária no estado estacionário de vareniclina foi, em média, mais elevada (em aproximadamente 40%) nos doentes adolescentes com peso ≤ 55 kg comparativamente ao observado na população adulta. CHAMPIX não é recomendado em doentes pediátricos pois a sua eficácia nesta população não foi demonstrada (ver secções 4.2 e 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, fertilidade e desenvolvimento embrionário. Em ratos masculinos que tomaram vareniclina durante 2 anos, ocorreu um aumento da incidência de hibernoma (tumor da gordura castanha) relacionado com a dose. Na descendência de ratos fêmeas grávidas tratadas com vareniclina, ocorreu diminuição da fertilidade e aumento da resposta auditiva (ver secção 4.6). Estes efeitos foram observados a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Dados não clínicos indicam que a vareniclina tem propriedades de reforço, embora com menor potência do que a nicotina. Em estudos clínicos em seres humanos, a vareniclina demonstrou um baixo potencial de abuso.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos

Celulose Microcristalina

Hidrogenofosfato de Cálcio Anidro

Croscarmelose Sódica

Sílica Coloidal Anidra

Estearato de Magnésio

Película de revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

Triacetina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frascos: 2 anos.

Blisters: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters: Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Frascos de HPDE: Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de manutenção

Blister PVC/PCTFE com folha de proteção de alumínio, numa embalagem contendo 28 comprimidos revestidos por película de 0,5 mg, numa embalagem de cartão termoselada.

Blister PVC/PCTFE com folha de proteção de alumínio, numa embalagem contendo 56 comprimidos revestidos por película de 0,5 mg, numa embalagem de cartão termoselada.

Frasco de polietileno de alta densidade (HPDE), com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e selo de folha de alumínio/polietileno, contendo 56 comprimidos revestidos por película de 0,5 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/360/001

EU/1/06/360/006

EU/1/06/360/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2006

Data da última renovação: 29 de junho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.