



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Tartrato de vareniclina
 Última fecha de Revisión: 16 de diciembre de 2015
 Fecha efectiva: 16 de diciembre de 2016
 Versión CDS: 20.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CHAMPIX® 0.5 mg Tabletas Recubiertas.

CHAMPIX® 1.0 mg Tabletas Recubiertas.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada tableta recubierta contiene 1 mg de vareniclina (como tartrato).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La vareniclina está indicada como coadyuvante en la terapia para dejar de fumar.

4.2 Posología y método 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 1 mg dos veces al día, después de una semana de titulación implementada en la siguiente forma:

Días 1 – 3:	0.5 mg una vez al día
Días 4 – 7:	0.5 mg dos veces al día
Día 8 – Final del tratamiento	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. Como alternativa, se puede adoptar un método flexible para dejar de fumar: El paciente puede empezar la administración de vareniclina y posteriormente dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento. (Ver **5.1 Propiedades Farmacodinámicas** – Flexibilidad para Establecer la Fecha para Dejar de Fumar)

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 periodo adicional de 12 semanas de tratamiento, con 1 mg de vareniclina dos veces al día para el mantenimiento de abstinencia. (Ver la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia**)

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

Debe alentarse a los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que no tuvieron éxito dejando de fumar durante una terapia previa con vareniclina, o que recayeron durante el tratamiento, a hacer otro intento con vareniclina. (Ver sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudio de sujetos tratados nuevamente con Vareniclina**)

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

Las tabletas de vareniclina deben tomarse enteras con un vaso de agua. Vareniclina puede tomarse con o sin comida.

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).

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 la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal**)

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – 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 arriba *Pacientes con insuficiencia renal* y sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal** y *Uso en pacientes de edad avanzada*)

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar vareniclina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, debido a que la información de eficacia y seguridad es insuficiente. (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Uso en pacientes pediátricos**)

4.3 Contraindicaciones

Alergia a los componentes de la fórmula.

4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. No exceda la dosis prescrita. Depresión e ideación suicida.

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 podrían requerir ajustes de dosis (los ejemplos incluyen teofilina, warfarina e insulina). (Ver la sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción – 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.

Se han producido reportes post mercadeo de síntomas neuropsiquiátricos, algunos de ellos serios, incluidos cambios de comportamiento o pensamiento, ansiedad, psicosis, variaciones del estado de ánimo, comportamiento agresivo, agitación, estado de ánimo depresivo, ideación suicida y comportamiento suicida, en pacientes que intentan dejar de fumar con vareniclina. (Véase la Sección **4.8 Efectos indeseables**).

Se realizó un estudio de gran tamaño 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 se pongan en contacto con a un profesional de la salud si presentan tales síntomas.

En los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, se han recibido informes de convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones, tratados con vareniclina. La vareniclina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. No se ha establecido la relación causal entre estos informes y el uso de vareniclina.

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

En un estudio de cesación del tabaquismo en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) estable y en un metanálisis de 15 ensayos clínicos, algunos eventos CV se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Estos eventos se presentaron principalmente en pacientes con alguna enfermedad CV conocida. No se ha establecido ninguna relación causal entre estos eventos y vareniclina. En un ensayo de gran tamaño de cesación del tabaquismo en el que se evaluó la seguridad CV en pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos CV importantes (muerte CV, IM no mortal, apoplejía no mortal) con menor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, los eventos CV importantes fueron en general infrecuentes, y la mortalidad por toda causa y CV fue más baja en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El tabaquismo es un factor de riesgo importante e independiente para las enfermedades CV. 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 (ver la sección 5.1 **Propiedades Farmacodinámicas – Estudio en Sujetos con Enfermedad Cardiovascular, Estudio de Evaluación Cardíaca**).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con base en las características de vareniclina y la experiencia clínica hasta la fecha, no se han identificado interacciones con medicamentos clínicamente significativas. No se recomienda ajustar la dosis de vareniclina o de los otros medicamentos coadministrados que se enumeran 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 realizados *in vitro* demuestran que la vareniclina no inhibe a las enzimas del citocromo P450 (CI50 >6.400 ng/mL). Se estudió la inhibición de las siguientes enzimas del citocromo P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. Del mismo modo, en estudios *in vitro* realizados con hepatocitos humanos, la vareniclina no indujo la actividad de las enzimas 1A2 y 3A4 del citocromo P450. 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, TCO2 (Transportador de cationes orgánicos 2). La coadministración con inhibidores del TCO2 no requiere un ajuste de la dosis de vareniclina, ya que el aumento de la exposición sistémica al tartrato de vareniclina no es clínicamente significativo (véase más adelante la interacción con cimetidina). Además, como el metabolismo de la vareniclina representa menos del 10% de su depuración, es improbable que los fármacos que afectan al sistema del citocromo P450 alteren la farmacocinética de la vareniclina (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Metabolismo**) y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis de la vareniclina.

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

Metformina: Vareniclina (1 mg dos veces al día) no afectó la farmacocinética de la metformina (500 mg dos veces al día), que es un sustrato del TCO2. La metformina no afectó la farmacocinética de la vareniclina.

Cimetidina: La coadministración de un inhibidor del TCO2, cimetidina (300 mg cuatro veces al día) con vareniclina (dosis única de 2 mg), aumentó la exposición sistémica de vareniclina en 29%, debido a una disminución en la depuración renal de vareniclina.

Digoxina: 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: Vareniclina (1 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de 25 mg (R, S) warfarina. El tiempo de protrombina (INR) no fue afectado por la vareniclina. El hecho de dejar de fumar, por sí mismo, puede resultar en cambios en la farmacocinética de la warfarina. (Ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso – Efectos por dejar de fumar**)

Alcohol: Existen datos clínicos limitados acerca de la potencial interacción entre el alcohol y la vareniclina. Ha habido informes postcomercialización relacionados con el aumento de los efectos intoxicantes del alcohol en pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

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 se le coadministró vareniclina (1 mg dos veces al día) y TRN (transdérmica, 21 mg/día) a fumadores (N=24) por 12 días, el día final del estudio se observó una disminución estadísticamente significativa en el promedio de la presión arterial sistólica (2,6 mmHg en promedio). En este estudio, hubo una mayor incidencia de náuseas, cefalea, vómito, mareo, dispepsia y fatiga con la co-administración de estos dos medicamentos, que con la administración única de TRN.

La seguridad y la eficacia de la vareniclina en combinación con otras terapias para dejar de fumar no han sido estudiadas.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo:

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300 a 1000 desenlaces de embarazos) no indicaron malformaciones o toxicidad fetal/neonatal provocada por vareniclina (Consulte la sección **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**).

Estudios en animales han demostrado que existe toxicidad reproductiva (Consulte la sección **5.3 Información de Seguridad Preclínica**). Como medida de precaución, es preferible evitar la administración de vareniclina durante el embarazo (Consulte la sección **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**).

Lactancia:

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias

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

4.8 Efectos indeseables

Dejar de fumar, con o sin-tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, en los pacientes que intentan dejar de fumar, se han reportado estados de ánimo disfóricos o depresivos; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultad para concentrarse; intranquilidad; disminución en la frecuencia cardíaca; mayor apetito o aumento del peso corporal. Dejar de fumar, con o sin farmacoterapia, también se ha asociado 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 precomercialización incluyeron aproximadamente 4.000 pacientes tratados con vareniclina hasta por un año (exposición promedio 84 días). En general, cuando ocurrieron reacciones adversas, estas 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 común fue las náuseas (28,6%). En la mayoría de los casos, las náuseas se presentaron al poco tiempo de

iniciado el tratamiento, tuvieron una severidad de leve a moderada y rara vez condujeron a la discontinuación del tratamiento.

La frecuencia 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: Náuseas (2,7% vs. 0,6% para placebo), cefalea (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 de órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, versión 16), con base en la evaluación de datos de estudios precomercialización de fase 2-3 y actualizados con base en datos agrupados de 18 estudios controlados con placebo pre y post comercialización, que incluyeron aproximadamente a 5000 pacientes tratados con vareniclina. Dentro de cada categoría, las RAM se presentan 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 plaquetario
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Aumento de peso; Pérdida del apetito; Aumento del apetito		Polidipsia
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales ^a ; Insomnio ^b		Pensamiento anormal, Inquietud; Cambios de humor; Disminución de la libido	Disforia; Bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia; Mareo; Disgeusia	Temblor; Letargia; Hipoestesia	Disartria; Coordinación anormal; Hipogeusia; Trastorno del ritmo circadiano del sueño

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
Trastornos oculares			Conjuntivitis; Dolor ocular	Escotoma; Fotofobia
Trastornos del oído y el laberinto			Tinitus	
Trastornos cardíacos			Angina de pecho; Taquicardia; Palpitaciones; Aumento en el ritmo cardíaco	Fibrilación auricular; Depresiones 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, torácicos y mediastinales		Disnea; Tos	Inflamación del tracto respiratorio superior; Congestión del tracto respiratorio; Disfonía; Rinitis alérgica; Irritación de la garganta; Congestión de los senos paranasales; Síndrome de tos de las vías aéreas superiores; Rinorrea	Ronquidos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Enfermedad de reflujo gastroesofágico; Vómito; Estreñimiento; Diarrea; Distensión abdominal; Dolor abdominal ^c ; Dolor 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
		dientes; Dispepsia; Flatulencia; Sequedad de 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			Poliaquiuria; Nocturia	Glicosuria; Poliuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios			Menorragia	Disfunción sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Dolor en el pecho; Fatiga	Molestia 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, insomnio terminal

c. Incluye los términos preferidos dolor abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior e molestia abdominal

d. Incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado. Las frecuencias de las RAM están basadas en eventos adversos emergentes del tratamiento por toda causa de 18 estudios controlados con placebo para dejar de fumar (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%)

4.8.1. Experiencia posterior al mercadeo:

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 estado 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 están tomando vareniclina. (Ver la sección 4.4 **Advertencias especiales y precauciones para su uso**).

También ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad como Angioedema [68] y de reacciones cutáneas infrecuentes pero severas como el síndrome de Stevens-Johnson y el Eritema Multiforme en pacientes que venían tomando vareniclina (ver la sección 4.4 **Advertencias especiales y precauciones para su uso**).

4.9 Sobredosificación

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 la sección 5.2 **Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal**)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La vareniclina se une con alta afinidad y selectividad al subtipo $\alpha 4\beta 2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina, donde actúa como un agonista parcial – es decir, es un compuesto que tiene tanto actividades agonistas, con una eficacia intrínseca inferior a la de la nicotina, como actividades antagónicas en presencia de nicotina.

Los estudios electrofisiológicos realizados *in vitro* y los estudios neuroquímicos realizados *in vivo*, demostraron que la vareniclina se une al subtipo $\alpha 4\beta 2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina y estimula la actividad mediada por ellos, pero en un grado significativamente menor que el de la nicotina. La nicotina compite por el mismo sitio de unión al nAChR $\alpha 4\beta 2$ humano, por el cual tiene una afinidad más alta la 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, que es 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 no-nicotínicos o transportadores ($K_i > 1\mu M$, con excepción de los receptores 5-HT₃: $K_i=350$ nM).

La eficacia de 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 un efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansiedad por fumar y abstinencia (actividad agonista), mientras que simultáneamente resulta en una disminución de los efectos de gratificación y refuerzo, al impedir la unión de la nicotina a dichos receptores del subtipo $\alpha 4\beta 2$ (actividad antagonista).

Eficacia Clínica y seguridad:

La eficacia de la vareniclina para dejar de fumar, fue demostrada en 3 estudios clínicos precomercialización que involucraron a fumadores crónicos de cigarrillos (≥ 10 cigarrillos al día). En los mismos, 2.619 pacientes recibieron 1mg , dos veces al día de vareniclina (titulada durante la primera semana), 669 pacientes recibieron 150 mg dos veces al día de bupropión (también titulado) y 684 pacientes recibieron placebo.

Estudios Clínicos Comparativos:

Dos estudios clínicos doble-ciegos con diseño idéntico, compararon prospectivamente la eficacia de vareniclina (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación prolongada (150 mg dos veces al día) y placebo, en la cesación del hábito 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 sobre cesación del tabaquismo y se les brindó una charla de asesoría sobre cesación del tabaquismo de 10 minutos de duración en cada visita semanal de tratamiento, de acuerdo con los lineamientos de la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica [Agency for Healthcare Research and Quality]. Los participantes fijaron una fecha para dejar de fumar (fecha establecida de cesación (FEC)) y la administración comenzó 1 semana antes de esta fecha.

El punto final primario de los dos estudios fue el índice de abandono continuo por 4 semanas (IAC-4S) confirmado por monóxido de carbono (CO) desde la semana 9 hasta la semana 12. Vareniclina demostró una superioridad estadística en el punto final primario sobre el bupropión y el placebo.

Después de la fase sin tratamiento de 40 semanas, una variable secundaria clave para ambos estudios fue la tasa de Abstinencia Continua (AC) en la semana 52. La tasa de AC se definió como la proporción de todos los sujetos tratados que no fumaron (ni siquiera una inhalación de cigarrillo) desde la Semana 9 hasta la Semana 52 y que no tuvieron una medición de CO exhalado >10 ppm. Los IAC-4S (semanas 9 hasta 12) y las tasas de AC (semanas 9 hasta 52) de los estudios 1 y 2, están incluidos en la siguiente tabla:

	Estudio 1 (n = 1.022)		Estudio 2 (n = 1.023)	
	(IAC-4S)	CA sem. 9-52	(IAC-4S)	CA sem. 9-52
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%
Proporción probabilística Vareniclina vs. Placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Proporción probabilística 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, el síndrome de abstinencia y el refuerzo de fumar reportados por los Pacientes:

En los estudios 1 y 2 durante el tratamiento activo, los síntomas de ansiedad y síndrome de abstinencia a la nicotina, estuvieron significativamente más reducidos en los pacientes aleatorizados a vareniclina, que en los de placebo. Además, vareniclina disminuyó significativamente más que el placebo los efectos de refuerzo del acto de fumar, que pueden perpetuar el hábito de fumar en los pacientes que fumen durante el tratamiento. Durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento, no se midieron los efectos de la vareniclina sobre la ansiedad, el síndrome de abstinencia y el refuerzo de fumar.

Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia:

El tercer estudio valoró el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con vareniclina en el mantenimiento de abstinencia. Los pacientes en este estudio (n=1.927) recibieron en forma abierta 1 mg de vareniclina dos veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que habían dejado de fumar en la semana 12, fueron aleatorizados posteriormente para recibir o bien vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas, para una duración total de estudio de 52 semanas.

El punto final primario del estudio fue la tasa de abstinencia continua, confirmada por coximetría, desde la semana 13 hasta la semana 24 en la fase de tratamiento doble-ciego. Un punto final secundario clave, fue la tasa de abstinencia continua (AC) desde la semana 13 hasta la semana 52.

Este estudio demostró el beneficio de un tratamiento adicional de 12 semanas con 1 mg de vareniclina dos veces al día, para el mantenimiento de la cesación de fumar, en comparación con placebo. La probabilidad de que se mantuviese la abstinencia en la semana 24, después de un tratamiento adicional de 12 semanas con vareniclina, fue 2,47 veces mayor que la del placebo (p<0,0001). Para la AC, la superioridad frente al placebo se mantuvo hasta la semana 52 (Proporción probabilística = 1,35, p=0,0126).

Los resultados claves se resumen en la tabla a continuación:

	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 para Establecer la Fecha para Dejar de Fumar:

En un estudio doble enmascarado, controlado con placebo con 651 pacientes se evaluó el efecto de la vareniclina 1 mg BID en un entorno flexible en el que se permitía al paciente seleccionar la fecha para dejar de fumar. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1 a vareniclina o placebo para tratamiento de 12 semanas y seguimiento postratamiento durante 12 semanas adicionales. En este estudio, 486 pacientes recibieron vareniclina y 165 placebo. Se instruyó a los pacientes para que seleccionaran una fecha para dejar de fumar 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 presentaron una tasa superior de abstinencia confirmada por CO durante las semanas 9 a 12 (53,94%) comparada con los pacientes tratados con placebo (19,4%) (Oportunidad relativa [odds ratio] 6,03; IC 95% 3,80, 9,56; $p < 0,0001$) y desde la semana 9 hasta la semana 24 (35,2%) comparada con pacientes tratados con placebo (12,73%) (Oportunidad relativa 4,45; IC 95% 2,62, 7,55; $p < 0,0001$). Los eventos adversos en este estudio fueron cuantitativa y cualitativamente similares a los observados en los estudios de precomercialización.

Los resultados más importantes se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=486	Placebo n=165	Razón de probabilidades (IC 95% , Valor p
AC semana 9-12	53,9%	19,4%	6,03 (3,80; 9,56) $p < 0,0001$
AC semana 9-24	35,2%	12,7%	4,45 (2,62; 7,55) $p < 0,0001$

Estudio en sujetos tratados nuevamente con vareniclina:

La vareniclina se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 494 pacientes que habían hecho un intento previo para dejar de fumar con vareniclina, y que no habían tenido éxito en dejar de fumar, o que habían recaído después del tratamiento. Los sujetos se asignaron de manera aleatoria 1:1 a vareniclina 1 mg 2 veces al día (N=249) o placebo (N=245) por 12 semanas de tratamiento y se les hizo seguimiento hasta por 40 semanas después del 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 concentración de monóxido de carbono (CO) durante las semanas 9 a 12 (45,0%) en comparación con pacientes tratados con placebo (11,8%) (índice de probabilidad 7,08; 95% IC 4,34, 11,55; $p < 0,0001$) y desde las semanas 9 a 52 (20,1%) en comparación con sujetos tratados con placebo (3,3%) (índice de probabilidad 9,00; 95% IC 3,97, 20,41; $p < 0,0001$).

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

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=249	Placebo n=245	Índice de probabilidad (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) $p < 0,0001$

Enfoque gradual para dejar de fumar:

La vareniclina fue evaluada en un estudio controlado con placebo doble ciego de 52 semanas de 1510 sujetos que no fueron capaces o estaban dispuestos a dejar de fumar dentro de las cuatro semanas, pero estaban dispuestos a reducir gradualmente su consumo de tabaco durante un período de 12 semanas antes de dejar de fumar. Los sujetos fueron asignados al azar a vareniclina 1 mg dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas y un seguimiento post-tratamiento hasta la semana 52. Los sujetos fueron instruidos a reducir el número de cigarrillos fumados por lo menos por 50 por ciento al final de las primeras cuatro semanas de tratamiento, seguido de una reducción adicional del 50 por ciento desde la semana cuatro a la semana ocho del tratamiento, con el objetivo de alcanzar la abstinencia completa en 12 semanas. Después de la fase inicial de reducción de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con vareniclina tuvieron un índice de abstinencia continua mayor en comparación con el placebo de la semana 15 a 24 (32,1% vs 6,9%; cociente de probabilidades 8,74; IC de 95% 6.09, 12.53; p <0,0001) y de la semana 21 a la 52 (27,0% vs 9,9%; cociente de probabilidades 4,02; IC de 95% 2,94, 5,50; p <0,0001).

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

Los resultados clave se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=760	Placebo n=750	Cociente de probabilidades (IC de 95%), valor p
CA sem 15-24	32.1%	6.9%	8.74 (6.09, 12.53) p<0.0001
CA sem 21-52	27.0%	9.9%	4.02 (2.94, 5.50) p<0.0001

Estudio en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular:

Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo de 703 pacientes con enfermedad cardiovascular estable documentada (diferente o adicional a hipertensión) que se habían diagnosticado hacía más de 2 meses. Los pacientes de 35 a 75 años de edad fueron asignados aleatoriamente a vareniclina 1 mg dos veces al día o placebo durante un tratamiento de 12 semanas y luego fueron sometidos a seguimiento durante 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina presentaron una tasa superior de abstinencia confirmada por coximetría durante las semanas 9 a 12 (47,3 %) comparados con los pacientes tratados con placebo (14,3%) (Razón de probabilidades 6,05; IC 95%: 4,13, 8,86; p<0,0001) y entre la semana 9 y la 52 (19,8%) comparados con los pacientes tratados con placebo (7,4%) (Razón de probabilidades 3,19; IC 95%: 1,97, 5,18; p<0,0001). Las muertes y los eventos cardiovasculares serios que ocurrieron durante las 52 semanas del estudio (debidos al tratamiento y no debidos al tratamiento) fueron adjudicados por un comité independiente y ciego. Los siguientes eventos adjudicados como debidos al tratamiento ocurrieron en alguno de los grupos de tratamiento con una frecuencia mayor o igual al 1%: 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 en el periodo de no tratamiento hasta las 52 semanas, los eventos adjudicados con una frecuencia ≥1% incluyeron necesidad de revascularización coronaria (2,0% vs. 0,6%), hospitalización por angina de pecho (1,7% vs. 1,1%), y diagnóstico

nuevo de enfermedad vascular periférica (EVP) u hospitalización para procedimiento de EVP (1,4% vs. 0,6%). Algunos de los pacientes que requerían revascularización fueron sometidos al procedimiento como parte del manejo del IM no fatal y de la hospitalización por angina. Durante el transcurso del estudio de 52 semanas, se presentó enfermedad cardiovascular en 0,3% de los pacientes del grupo de vareniclina y en 0,6% de los pacientes del grupo de placebo. (Consulte la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso**)

Los resultados claves se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=353	Placebo n=350	Razón de probabilidades (IC 95%), Valor 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 o sin Antecedentes de Trastornos Psiquiátricos:

Se evaluó la seguridad cardiovascular (CV) de vareniclina en el Estudio de Evaluación de la Seguridad Cardiovascular en sujetos con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos (estudio principal) y en un estudio de extensión sin tratamiento. En el estudio principal (N=8058), se aleatorizó a los pacientes que tenían entre 18 a 75 años de edad, y que fumaban 10 o más cigarrillos al día, en una proporción de 1:1:1:1 para los tratamientos con vareniclina 1 mg dos veces al día, bupropión SR 150 mg dos veces al día y parche de reemplazo de nicotina (NRT) 21 mg/día con reducción gradual o placebo para completar un período de tratamiento de 12 semanas; después del tratamiento se les realizó un seguimiento durante 12 semanas. En el estudio de extensión sin tratamiento se inscribió a 4595 de los 6293 pacientes que completaron el estudio principal y se les realizó seguimiento hasta la semana 52. De todos los sujetos tratados, 1749 (21,7%) presentaron un riesgo CV medio y 644 (8,0%) presentaron un riesgo CV alto, de acuerdo con lo definido mediante el puntaje de Framingham:

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

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

	Vareniclina	Bupropión	NRT	Placebo

	N=2016	N=2006	N=2022	N=2014
Durante el tratamiento				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) vs placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
Durante el tratamiento más 30 días				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) vs placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
Hasta la finalización del estudio				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) vs placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

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

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

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

Estudio en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:

Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado doble enmascarado controlado con placebo de 499 pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica leve a moderada con FEV1/FVC post-broncodilatador <70% y FEV1 \geq 50% del valor normal predicho. Los pacientes de \geq 35 años de edad fueron asignados aleatoriamente a vareniclina 1 mg dos veces al día o placebo durante un tratamiento de 12 semanas y posteriormente se sometieron a seguimiento durante 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina presentaron una tasa superior de abstinencia confirmada por coximetría durante las semanas 9 a 12 (42,3%) comparados

con los pacientes tratados con placebo (8,8%) (Razón de probabilidades 8,40; IC 95%: 4,99, 14,14; $p < 0,0001$) y entre la semana 9 y la 52 (18,6%) comparados con los pacientes tratados con placebo (5,6%) (Razón de probabilidades 4,04; IC 95%: 2,13, 7,67; $p < 0,0001$). Los eventos adversos en este estudio fueron cuantitativa y cualitativamente similares a los observados en los estudios de precomercialización.

Los resultados claves se resumen en la siguiente tabla:

	Vareniclina n=248	Placebo n=251	Razón de probabilidades (IC 95%), Valor 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 con doble ciego y controlado por placebo, de 525 participantes con trastorno depresivo mayor sin un cuadro psicótico (DSM-IV TR), bajo tratamiento estable antidepresivo y/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 1 mg de vareniclina dos veces al día o un placebo, para un tratamiento de 12 semanas, seguido luego por 40 semanas de post-tratamiento. Los pacientes tratados con vareniclina presentaron una tasa superior de abstinencia confirmada por CO 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 a 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 acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) en participantes que tomaban 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%). Además, se comunicaron los siguientes acontecimientos adversos psiquiátricos en $\geq 2\%$ 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 comportamientos suicidas fue semejante entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento (6,0% y 7,5%, respectivamente) y el seguimiento sin 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 del grupo de vareniclina que falleció tras una sobredosis de narcóticos 76 días después de la última dosis del medicamento del estudio.

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

	Vareniclina n=256	Placebo n=269	Cociente de posibilidades (95% IC), Valor p
AC semana 9-12	35,9	15,6	3,35 (2,16, 5,21) p<0,0001
AC semana 9-52	20,3	10,4	2,36 (1,40, 3,98) p=0,0011

Estudio en Pacientes con Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo Estable:

La seguridad y tolerabilidad de vareniclina se evaluó en un estudio doble enmascarado de 128 fumadores con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estable bajo medicación antipsicótica que fueron asignados aleatoriamente con una proporción de 2:1 a vareniclina (1 mg dos veces al día) o a placebo durante 12 semanas con seguimiento de 12 semanas sin medicamento.

Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes que estaban tomando vareniclina fueron náuseas (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 neuropsiquiátricos reportados, el insomnio fue el único evento reportado en 5% o más de los pacientes de alguno de los grupos de tratamiento, con una tasa mayor en el grupo de vareniclina comparado con placebo (9,5% vs. 4,7%).

En general, no existió empeoramiento de la esquizofrenia en ninguno de los grupos de tratamiento cuando se medía mediante escalas psiquiátricas y no existieron cambios generales en los signos extrapiramidales.

En el grupo de vareniclina comparado con placebo, una mayor proporción de pacientes reportaron ideas o conductas suicidas antes de su inclusión en el estudio (antecedentes permanentes) y después de finalizar el periodo de tratamiento activo (los Días 33 a 85 después de la última dosis de los medicamentos). 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 que presentaron eventos relacionados con suicidio en la fase de tratamiento con el medicamento en comparación con la fase postratamiento no cambió en el grupo vareniclina; en el grupo de placebo, este porcentaje fue menor en la fase postratamiento. No se presentó ningún suicidio. Existió un intento suicida en un paciente tratado con vareniclina cuyos antecedentes incluían varios intentos similares. Los datos limitados disponibles de este estudio sobre dejar de fumar no son suficientes como para permitir obtener conclusiones definitivas. Sin embargo, estos datos no sugieren que el tratamiento con vareniclina produzca o empeore las ideas o conductas suicidas en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estable.

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 en una proporción de 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 gradual 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 **4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso**)

La siguiente tabla muestra las tasas del criterio de valoración primario compuesto de eventos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (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	NRT	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 a Placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Criterio de valoración primario de EA NPS				
Componentes n (%):				
Ansiedad ^a	0	1 (0,1)	0	3 (0,3)
Depresión ^a	1 (0,1)	0	0	0
Sensación anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidad ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Agitación ^b	10 (1,0)	11 (1,1)	19 (1,9)	11 (1,1)
Agresión ^b	3 (0,3)	3 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,3)
Delirios ^b	0	0	1 (0,1)	0
Alucinaciones ^b	1 (0,1)	0	0	0
Ideación homicida ^b	0	0	1 (0,1)	0
Manía ^b	0	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)
Pánico ^b	0	4 (0,4)	1 (0,1)	3 (0,3)
Paranoia ^b	0	1 (0,1)	0	0
Psicosis ^b	0	0	1 (0,1)	0
Comportamiento suicida ^b	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ideación suicida ^b	0	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)
Suicidio consumado ^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 consumado ^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 que, 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), fue similar entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento y en el seguimiento sin tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

	Cohorte no psiquiátrica N= 3984			
	Vareniclina N= 990 n (%)	Bupropión N= 989 n (%)	NRT N= 1006 n (%)	Placebo N= 999 n (%)
Durante el tratamiento				
Cantidad evaluada	988	983	996	995
Comportamiento	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)

y/o ideación suicida				
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 (0,8)
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).

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), 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 $\geq 10\%$ 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

Los análisis de los datos de los ensayos clínicos no muestran evidencia de un mayor riesgo de eventos neuropsiquiátricos serios con vareniclina comparada con placebo. Además, los estudios observacionales independientes no demuestran un mayor riesgo de eventos neuropsiquiátricos serios en pacientes tratados con vareniclina en comparación con pacientes en terapia de reemplazo de nicotina (TRN) o bupropión.

Análisis de Ensayos Clínicos

Un meta-análisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, incluyendo 1907 pacientes (1130 tratados con vareniclina, 777 con placebo), se llevó a cabo para evaluar la ideación y comportamiento suicida, como aparece en la escala de Columbia que mide la severidad suicida (C-SSRS por sus siglas en inglés). Este metanálisis incluyó un ensayo (N=127) en pacientes con antecedentes de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y otro ensayo (N=525) en pacientes con antecedentes de depresión. Los resultados no mostraron aumento en la incidencia de ideación y/o comportamiento suicida en pacientes tratados con vareniclina en

comparación con placebo, con un riesgo relativo (RR) de 0,79 (intervalo de confianza de 95% [IC]: 0,46; 1,36), como se muestra en la siguiente tabla. Cuarenta y ocho (48) de los 55 pacientes que informaron de ideación o comportamiento suicida (24 vareniclina, 24 placebo) fueron de los dos ensayos que incluyeron pacientes con antecedentes de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o depresión. Pocos pacientes informaron estos eventos en los otros tres ensayos (4 vareniclina, 3 placebo).

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

	Vareniclina (N=1130)	Placebo (N=777)
Pacientes con ideación y/o comportamiento suicida* [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
Pacientes – años de exposición	325	217
Riesgo Relativo # (RR; 95% CI)	0.79 (0.46, 1.36)	

* De estos, un paciente en cada brazo de tratamiento reportó comportamiento suicida

** Los pacientes con eventos de hasta 30 días después del tratamiento; % No son ponderados por este estudio

RR de tasas de incidencia por cada 100 años paciente

Se realizó un meta-análisis de 18 ensayos, aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina. Estos ensayos incluyeron los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizan la C-SSRS, y un total de 8521 pacientes (5072 vareniclina, 3449 con placebo), algunos de los cuales tenían condiciones psiquiátricas. Los resultados mostraron una incidencia similar de eventos adversos neuropsiquiátricos combinados, con excepción de los trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un riesgo relativo (RR) de 1,01 (IC del 95%: 0,88, 1,15). Los datos agrupados de estos 18 ensayos mostraron una tasa de incidencia similar de las distintas categorías de eventos psiquiátricos en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La siguiente tabla describe las categorías más frecuentes ($\geq 1\%$) de eventos adversos relacionados con la seguridad psiquiátrica además de los trastornos del sueño y alteraciones.

Eventos adversos Psiquiátricos que se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de los datos recopilados de 18 ensayos clínicos:

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

* NEC = No clasificado en ningún otro lugar

Conteo (porcentajes) corresponde al número de pacientes que informaron el evento

Estudios Observacionales

Cuatro estudios observacionales, cada uno incluyendo 10.000 a 30.000 usuarios de vareniclina en el análisis ajustado, compararon el riesgo de eventos neuropsiquiátricos

serios, incluyendo hospitalizaciones neuropsiquiátricas y autolesión fatal y no fatal, en pacientes tratados con vareniclina frente a los pacientes prescritos con TRN o bupropión. Todos los estudios fueron estudios de cohorte retrospectivos y se incluyeron pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios utilizaron métodos estadísticos para controlar los factores de confusión, incluyendo la prescripción preferencial de vareniclina a los pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de confusión residual.

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

Otros Estudios Observacionales:

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas de vareniclina se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de su administración oral. Tras la administración de múltiples dosis orales de vareniclina, las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron dentro del lapso de 4 días. La absorción de 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, incluidos los del cerebro. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario, promedió 415 litros (%CV=50). La unión de la vareniclina a las proteínas plasmáticas es baja ($\leq 20\%$) e independiente de la edad y la función renal.

Metabolismo:

La vareniclina sufre metabolismo mínimo y 92% se excreta 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 ocurre principalmente por filtración glomerular, conjuntamente con secreción tubular activa vía el transportador de cationes orgánicos, TCO2.

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 relevantes en la farmacocinética de vareniclina, debidas a la edad, raza, género, tabaquismo o uso de medicaciones concomitantes, como se demostró en estudios farmacocinéticos específicos y en análisis farmacocinéticos poblacionales.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de la vareniclina no debería verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática. (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración – Pacientes con insuficiencia hepática**)

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de la vareniclina no se vio alterada en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada > 50 mL/min y ≤ 80 mL/min). En 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, al compararla con la de sujetos con función renal normal (depuración de creatinina estimada > 80 mL/min). En sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min), la exposición a la vareniclina aumentó 2,1 veces. En sujetos con enfermedad renal en estadio terminal (ERET), la vareniclina fue removida eficientemente por la hemodiálisis. (Ver la sección **4.2 Posología y método 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 sujetos adultos más jóvenes. Se recomienda ajustarles la dosis a los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal

severa. (Ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso- Pacientes con insuficiencia renal**)

Uso en pacientes pediátricos:

La farmacocinética de una y múltiples dosis de vareniclina se ha investigado en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (inclusive) y fue aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo estudiado de 0,5 mg a 2 mg diarios. La exposición sistémica de estado estable en pacientes adolescentes de peso corporal >55 kg, evaluada mediante la ABC (0-24), fue comparable a la observada a las mismas dosis en la población adulta. Cuando se administraban 0,5 mg BID, la exposición diaria de estado estable de vareniclina fue, en promedio, mayor (en aproximadamente 40%) en adolescentes con peso corporal ≤55 kg comparada con la observada en la población de adultos. (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración – Uso en pacientes pediátricos**)

5.3 Información de seguridad preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones CD-1 y en ratas Sprague Dawley. No hubo evidencias de efectos carcinogénicos en los ratones 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 con base en el ABC). A las ratas se les administró 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), las incidencias de hibernoma (tumor de la grasa parda) aumentaron con la dosis media (1 tumor, 5 mg/kg/día, 23 veces superior a la exposición diaria máxima recomendada para seres humanos con base en el 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 con base en el ABC). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo para los seres humanos. No se observaron evidencias de carcinogenicidad en las ratas hembras.

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 aberraciones citogenéticas *in vivo* en médula ósea de rata e *in vitro* en linfocitos humanos.

No hubo evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas Sprague-Dawley machos o hembras a las que se les administró 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 hizo evidente 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, 2 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 bajos pesos fetales 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).

Los datos no-clínicos indican 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.

6. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a una temperatura máxima de 30°C.