



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3562-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-42182301-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-42182301-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CHAMPIX / VARENICLINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VARENICLINA 0,5 mg – 1 mg; aprobada por Certificado N° 53.460.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CHAMPIX / VARENICLINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VARENICLINA 0,5 mg – 1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-15010786-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.460, cuando el

mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-42182301-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:10:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30715117564
Date: 2019.04.24 11:10:39 -0300'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
CHAMPIX, Vareniclina - Comprimidos recubiertos

Página 1 de 29

CHAMPIX VARENICLINA Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

COMPOSICION

| | | |
|--------------------------------------|----------|-----------|
| Cada comprimido recubierto contiene: | 0,5 mg | 1 mg |
| Tartrato de vareniclina (como base) | 0,5 mg | 1 mg |
| Celulosa microcristalina | 62,57 mg | 125,13 mg |
| Fosfato de calcio dibásico anhidro | 33,33 mg | 66,66 mg |
| Croscarmelosa sódica | 2,00 mg | 4,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,50 mg | 1,00 mg |
| Estearato de magnesio | 0,75 mg | 1,50 mg |
| Opadry blanco | 4,00 mg | ----- |
| Opadry azul | ----- | 8,00 mg |
| Opadry claro | 0,50 mg | 1,00 mg |

INDICACIONES

CHAMPIX está indicado como ayuda en el tratamiento de cesación tabáquica.

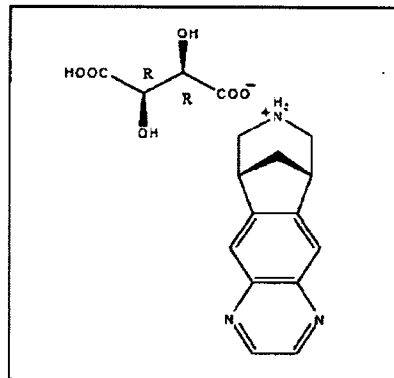
ACCION TERAPEUTICA

Otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso, drogas usadas en trastornos adictivos, drogas usadas en la dependencia a nicotina
Código ATC: N07BA03

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

DESCRIPCIÓN

CHAMPIX comprimidos, contiene el principio activo vareniclina (como sal de tartrato), un agonista parcial selectivo del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. La vareniclina, como sal de tartrato, es un sólido blanco, blanquecino o amarillento que tiene la siguiente designación química: 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]benzazepina, (2R,3R)-2,3-dihidroxi- butanedioato (1:1). Es sumamente soluble en agua. El tartrato de vareniclina tiene un peso molecular de 361,35 Daltons y su fórmula molecular es $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$. Su estructura química es la siguiente:



LLD_Arg_USPI_05Jun2018_v2.0

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apodaca 0604
Pízer S.R.L.
15010786-APN-DERM#ANMAT



Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La vareniclina es un agonista parcial selectivo del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos de la acetilcolina; se une con gran afinidad y selectividad al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina. Se cree que la eficacia de CHAMPIX en la cesación tabáquica es el resultado de la actividad de la vareniclina en un subtipo de receptor nicotínico donde su unión produce una actividad agonista, a la vez que simultáneamente impide la unión de la nicotina al subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores.

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 los receptores, pero en un grado significativamente inferior que la nicotina. La vareniclina bloquea la capacidad de la nicotina de activar los receptores $\alpha_4\beta_2$ y, de este modo, la capacidad de estimular el sistema dopamínico mesolímbico a nivel nervioso central, que se cree que es el mecanismo neuronal que origina el refuerzo de la adicción y la gratificación que se experimenta al fumar. La vareniclina es sumamente selectiva y se une con mayor potencia a los receptores $\alpha_4\beta_2$ que a cualquier otro receptor nicotínico (>500 veces más que a los receptores $\alpha_3\beta_4$, >3.500 veces más que a los receptores α_7 , >20.000 veces más que a los receptores $\alpha_1\beta\gamma\delta$) o a los receptores y transportadores no nicotínicos (>2.000 veces). La vareniclina también se une con afinidad moderada ($K_i = 350$ nM) al receptor 5-HT₃.

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, se alcanzaron concentraciones en estado de equilibrio dentro de los 4 días. Dentro del intervalo de dosis recomendado, la vareniclina presenta una farmacocinética lineal tras la administración de una dosis única o de dosis repetidas. En un estudio de equilibrio de masa, la absorción de la vareniclina fue virtualmente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica fue elevada (90%). La biodisponibilidad oral de la vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora del día en que se la administre.

Distribución

La unión de la vareniclina a las proteínas plasmáticas es baja ($\leq 20\%$) e independiente tanto de la edad como de la función renal.

Eliminación

La vida media de eliminación de la vareniclina es de 24 horas aproximadamente.

Metabolismo

La vareniclina exhibe un metabolismo mínimo y el 92% se excreta intacta en la orina.

Excreción

La eliminación renal de la vareniclina se realiza principalmente a través de filtración glomerular y secreción tubular activa, posiblemente a través del transportador de cationes orgánicos OCT2.

Poblaciones especiales

No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la vareniclina en función de la edad, la raza, el sexo, la condición de fumador o el uso de medicamentos concomitantes, tal como se ha demostrado en estudios farmacocinéticos específicos y en estudios farmacocinéticos poblacionales.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la vareniclina no se ve afectada en los pacientes con deterioro leve de la función renal (clearance de creatinina estimado >50 ml/min y ≤ 80 ml/min). En los pacientes con deterioro moderado de la función renal (clearance de creatinina estimado ≥ 30 ml/min y ≤ 50

ml/min), la exposición a la vareniclina aumentó 1,5 veces en comparación con los pacientes con función renal normal (clearance de creatinina estimado >80 ml/min). En los pacientes con deterioro grave de la función renal (clearance de creatinina estimado <30 ml/min), la exposición a la vareniclina aumentó 2,1 veces. En los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a una sesión de tres horas de hemodiálisis tres días a la semana, la exposición a la vareniclina aumentó 2,7 veces después de la administración de 0,5 mg una vez al día durante 12 días. La C_{max} y el ABC plasmáticos de la vareniclina en este contexto fueron similares a los de los pacientes sanos que recibieron alrededor de 1 mg dos veces al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Además, en los pacientes con ERT, la vareniclina se eliminó eficazmente mediante la hemodiálisis (ver SOBREDOSIFICACIÓN).

Edad: Pacientes geriátricos

Un estudio farmacocinético en el cual se combinaron dosis únicas y múltiples demostró que la farmacocinética de 1 mg de vareniclina administrada una vez o dos veces al día a 16 voluntarios sanos, fumadores, de edad avanzada (65 a 75 años), de ambos sexos, durante 7 días consecutivos fue similar a la que se observó en voluntarios más jóvenes.

Edad: Pacientes pediátricos

Debido a que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de CHAMPIX en pacientes pediátricos, no se recomienda el uso de CHAMPIX en pacientes menores de 18 años.

Se ha investigado la farmacocinética de dosis únicas y múltiples de vareniclina en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (inclusive) y fue aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango estudiado de 0,5 mg a 2 mg diarios. La exposición sistémica en estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal >55 kg, según lo evaluado por el ABC (0-24), fue comparable a la observada para las mismas dosis en la población adulta. Cuando se administró 0,5 mg dos veces al día, la exposición diaria en estado estacionario de vareniclina fue, en promedio, mayor (por aproximadamente el 40%) en pacientes adolescentes con un peso corporal \leq 55 kg en comparación con la observada en la población adulta.

Insuficiencia hepática

Debido a que la vareniclina no presenta un metabolismo hepático significativo, su farmacocinética no debería verse afectada en los pacientes con insuficiencia hepática.

Estudios Clínicos

La eficacia de CHAMPIX en la cesación tabáquica se demostró en seis estudios clínicos en los cuales se trató con CHAMPIX a 3.659 fumadores crónicos de cigarrillos (\geq 10 cigarrillos por día). En todos los estudios clínicos, la abstinencia del fumar se determinó mediante lo informado por los pacientes y se verificó mediante la medición del monóxido de carbono exhalado (CO \leq 10 ppm) en visitas semanales. Con excepción del estudio de fase 2 inicial (Estudio 1) y el estudio de mantenimiento de la abstinencia (Estudio 6), los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y seguimiento durante 40 semanas después del tratamiento. La mayoría de los participantes de estos estudios fueron de raza blanca (79% - 96%). En todos los estudios se inscribió un número prácticamente igual de hombres y de mujeres. El promedio de edad de los sujetos de estos estudios fue de 43 años. En promedio, los pacientes habían fumado aproximadamente 21 cigarrillos por día durante un promedio de aproximadamente 25 años. Los participantes fijaron una fecha para dejar de fumar (fecha establecida de cesación) y la administración comenzó 1 semana antes de esta fecha.

Se llevaron a cabo siete estudios adicionales para evaluar la eficacia de CHAMPIX en pacientes con enfermedad cardiovascular, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en pacientes a quienes se les indicó seleccionar su fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento, en pacientes con síndrome depresivo mayor, en pacientes que han intentado dejar de fumar con CHAMPIX y que no tuvieron éxito o sufrieron recaídas luego del tratamiento, en pacientes con o sin antecedentes de desórdenes psiquiátricos, que fueron convocados en un estudio post marketing de seguridad neuropsiquiátrica (ver ADVERTENCIAS), y en pacientes que no fueron capaces o no estaban de acuerdo en dejar de fumar abruptamente, a los cuales se los instruyó a dejar de fumar gradualmente.

En todos los estudios se les entregó a los participantes un folleto educativo sobre cesación tabáquica y se les brindó una charla de asesoramiento sobre cesación tabáquica 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].

Inicio de la abstinencia

Estudio 1: Se trató de un estudio de intervalo de dosis de seis semanas de duración en el cual se comparó a CHAMPIX con un placebo. Este estudio aportó evidencias iniciales de que CHAMPIX, en una dosis total de 1 mg por día o 2 mg por día, era eficaz como ayuda en la cesación tabáquica.

Estudio 2: En este estudio realizado con 627 sujetos, se compararon dosis de 1 mg diario y 2 mg diarios de CHAMPIX con un placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas (incluida una semana de titulación de la dosis) y se les realizó un seguimiento de 40 semanas después del tratamiento. CHAMPIX se administró en dos dosis divididas. Cada dosis de CHAMPIX se administró en dos regímenes diferentes, con o sin titulación inicial de la dosis, para explorar el efecto de los diferentes regímenes posológicos sobre la tolerabilidad. En los grupos de dosis titulada, ésta se incrementó a lo largo de una semana, y la dosis completa se alcanzó al comenzar la segunda semana de tratamiento. Para los análisis de la eficacia se combinaron los grupos con dosis titulada y sin titular.

El 45% de los sujetos tratados con CHAMPIX 1 mg por día (0,5 mg 2 veces al día) y el 51% de los sujetos tratados con 2 mg al día (1 mg 2 veces al día) se mantuvo en abstinencia continua, confirmada mediante el nivel de CO; durante las semanas 9 a 12, en comparación con 12 sujetos del grupo tratado con el placebo (Figura 1). Además, el 31% del grupo tratado con 1 mg diario y el 31% del grupo tratado con 2 mg diarios mantuvieron una abstinencia continua desde una semana a partir de la FEC (Fecha de Cesación) hasta el fin del tratamiento, en comparación con el 8% del grupo tratado con placebo.

Estudio 3: Este estudio de dosis flexible en el cual participaron 312 pacientes analizó el efecto de una estrategia de dosis titulada por el paciente, tanto para CHAMPIX como para el placebo. Después de una semana inicial de titulación a una dosis de 0,5 mg dos veces al día, los participantes podían ajustar la dosis con la frecuencia que desearan, entre un mínimo de 0,5 mg por día y un máximo de 1 mg 2 veces al día. El 69% de los pacientes titularon hasta la máxima dosis permitida en algún momento del estudio. En el 44% de los pacientes, la dosis modal escogida fue de 1 mg 2 veces al día; en apenas algo más de la mitad de los participantes del estudio, la dosis modal escogida fue de 1 mg/día o inferior.

De los sujetos tratados con CHAMPIX, el 40% se mantuvo en abstinencia continua confirmada mediante la medición de CO durante las semanas 9 a 12, en comparación con el 12% del grupo tratado con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de CHAMPIX mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, en comparación con el 9% del grupo tratado con placebo.

Estudio 4 y Estudio 5: Estos estudios doble ciego idénticos compararon CHAMPIX 2 mg por día, bupropión de liberación sostenida (SR) 150 mg 2 veces al día. Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y seguimiento durante las 40 semanas posteriores al tratamiento. La dosis de 1 mg 2 veces al día de CHAMPIX se alcanzó usando una titulación de 0,5 mg por día durante los 3 primeros días, seguida de una dosis de 0,5 mg 2 veces al día durante los próximos 4 días. La dosis de bupropión SR 150 mg 2 veces al día se alcanzó usando una titulación de 150 mg diarios durante 3 días. En el Estudio 4 hubo 1022 participantes y en el Estudio 5 hubo 1023 participantes. Se excluyó a los pacientes no aptos para recibir tratamiento con bupropión o a los pacientes que ya habían recibido bupropión.

En el Estudio 4, los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada mediante la medición del CO durante las semanas 9 a 12 (44%) que los pacientes tratados con bupropión SR (30%) o placebo (17%). La tasa de cesación con el bupropión SR también fue superior a la que se obtuvo con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de CHAMPIX mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, en comparación con el 12% del grupo tratado con placebo y el 23% del grupo tratado con bupropión SR.

ORIGINAL

Del mismo modo, en el Estudio 5, los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa mayor de abstinencia confirmada mediante la medición del CO durante las semanas 9 a 12 (44%) que los pacientes tratados con bupropión SR (30%) o placebo (18%). La tasa de cesación con el bupropión SR también fue superior a la que se obtuvo con el placebo. Además, el 29% de los pacientes del grupo de CHAMPIX mantuvo una abstinencia continua desde una semana después de la FEC hasta el término del tratamiento, en comparación con el 11% del grupo tratado con placebo y el 21% del grupo tratado con bupropión SR.

Figura 1: Abstinencia continua, semanas 9 a 12

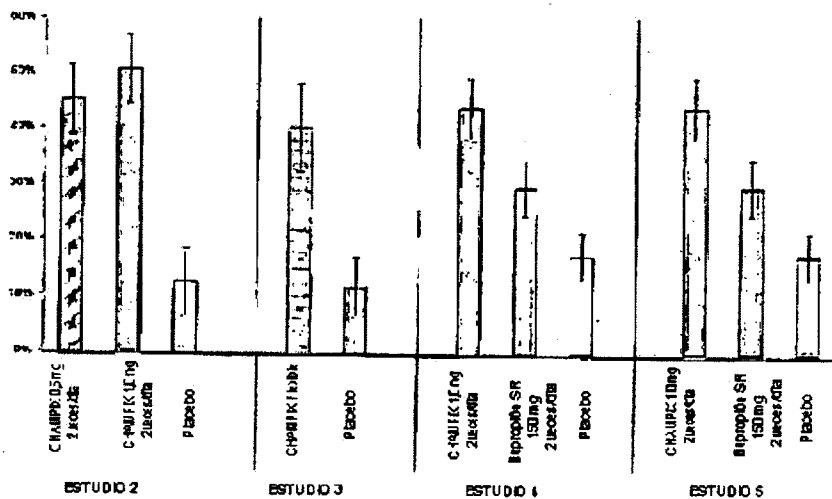


Tabla 1: Abstinencia continua, semanas 9 a 12 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios

| | CHAMPIX 0,5 mg 2 veces al día | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | CHAMPIX Flexible | Bupropión SR | Placebo |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Estudio 2 | 45 % (39%, 51%) | 51% (44%, 57%) | | | 12% (6%, 18%) |
| Estudio 3 | | | 40% (32%, 48%) | | 12% (7%, 17%) |
| Estudio 4 | | 44% (38%, 49%) | | 30% (25%, 35%) | 17% (13%, 22%) |
| Estudio 5 | | 44% (38%, 49%) | | 30% (25%, 35%) | 18% (14%, 22%) |

Necesidad de fumar

En base a las respuestas al Breve Cuestionario sobre Necesidad de Fumar y el punto "Necesidad de fumar" de la escala de Supresión Nicotínica de Minnesota, CHAMPIX redujo la necesidad de fumar en comparación con el placebo.

Abstinencia a largo plazo

En los estudios 1 a 5 hubo un seguimiento de 40 semanas a partir de la finalización del tratamiento. En cada uno de los estudios, los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron mayor probabilidad de

mantener la abstinencia a lo largo del periodo de seguimiento que los pacientes tratados con el placebo (Figura 2, Tabla 2).

Figura 2: Abstinencia continua, semanas 9 a 52

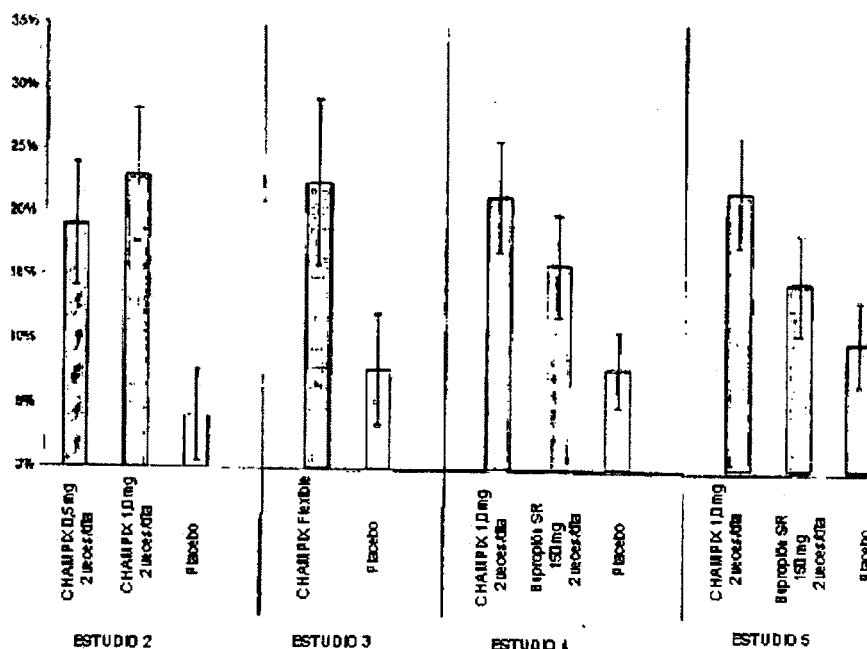


Tabla 2: Abstinencia continua, semanas 9 a 52 (intervalo de confianza del 95%) en los diferentes estudios

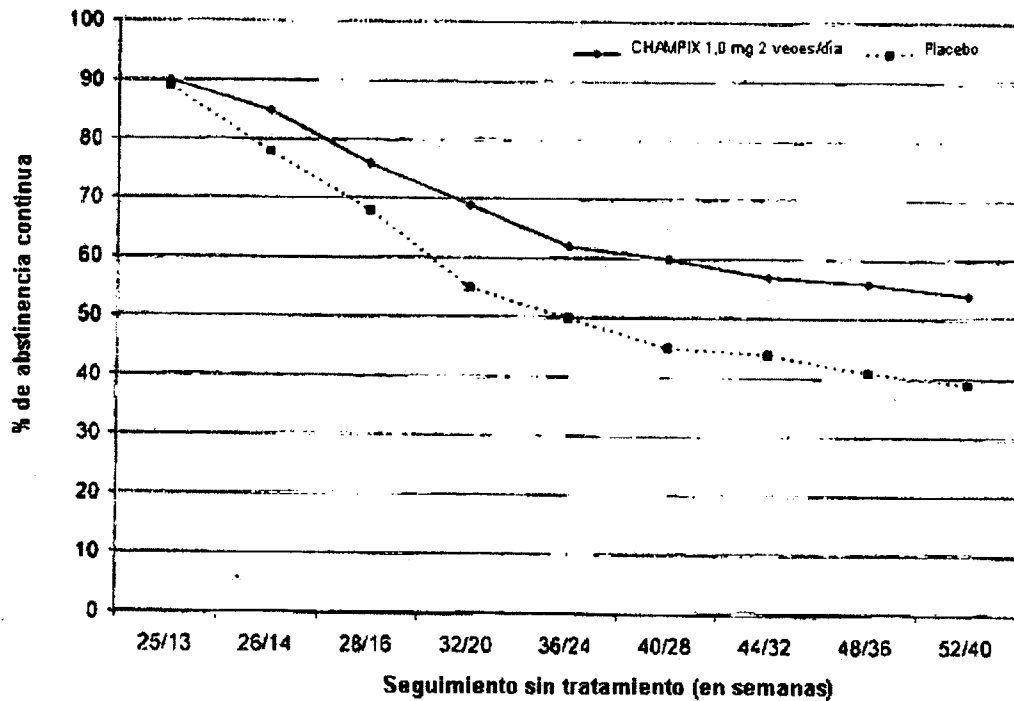
| | CHAMPIX 0,5 mg 2 veces al día | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | CHAMPIX Flexible | Bupropión SR | Placebo |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Estudio 2 | 19% (14%, 24%) | 23% (18%, 28%) | | | 4% (1%, 8%) |
| Estudio 3 | | | 22% (16%, 29%) | | 8% (3%, 12%) |
| Estudio 4 | | 21% (17%, 26%) | | 16% (12%, 20%) | 8% (5%, 11%) |
| Estudio 5 | | 22% (17%, 26%) | | 14% (11%, 18%) | 10% (7%, 13%) |

Estudio 6: En este estudio se evaluó el efecto de 12 semanas adicionales de tratamiento con CHAMPIX sobre la probabilidad de abstinencia a largo plazo. Los pacientes de este estudio (n=1.927) fueron tratados en forma abierta con CHAMPIX 1 mg 2 veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que habían dejado de fumar en la Semana 12 fueron aleatorizados a un tratamiento doble ciego con CHAMPIX (1 mg 2 veces al día) o placebo durante 12 semanas más y luego se les realizó un seguimiento durante 28 semanas posteriores al tratamiento.

La tasa de abstinencia continua desde la Semana 13 hasta la Semana 24 fue mayor en los pacientes que continuaron el tratamiento con CHAMPIX (70%) que en los sujetos a los que se les comenzó a administrar el placebo (50%). La superioridad sobre el placebo también se mantuvo durante las 28 semanas de seguimiento después del tratamiento (CHAMPIX 54% y placebo 39%).

En la siguiente Figura 3, el eje X presenta la semana de estudio, permitiendo comparar los grupos en momentos similares después de la suspensión del tratamiento con CHAMPIX. El seguimiento posterior al tratamiento con CHAMPIX comienza en la Semana 13 para el grupo de placebo y en la Semana 25 para el grupo de CHAMPIX. El eje Y representa el porcentaje de participantes que mantuvieron la abstinencia durante la última semana de tratamiento con CHAMPIX y continuaron la abstinencia en el momento indicado.

Figura 3: Tasa de abstinencia continua durante el seguimiento sin tratamiento



Sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CHAMPIX se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de sujetos de ≥ 35 años con EPOC leve o moderada con volumen espiratorio forzado (VEF)₁, capacidad vital forzada (CVF) posterior al uso del broncodilatador de $< 70\%$ y VEF₁ $\geq 50\%$ del valor normal previsto. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=223) o placebo (n=237) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 41%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 9%) y de la semana 9 a la 52 (el 19%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 6%).

Tabla 3: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

| | Semanas 9 a 12 | | Semanas 9 a 52 | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|
| | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo |
| Estudio de EPOC | 41% (34%, 47%) | 9% (6%, 13%) | 19% (14%, 24%) | 6% (3%, 9%) |

Sujetos con enfermedad cardiovascular y otros análisis cardiovasculares

Se evaluó CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de sujetos de 35 a 75 años con enfermedad cardiovascular estable documentada (diagnósticos distintos de hipertensión o sumados a esta) que se les había diagnosticado durante más de 2 meses. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=353) o placebo (n=350) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 47%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 14%) y de la semana 9 a la 52 (el 20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 7%).

Tabla 4: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV)

| | Semanas 9 a 12 | | Semanas 9 a 52 | |
|----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|
| | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo |
| Estudio de ECV | 47% (42%, 53%) | 14% (11%, 18%) | 20% (16%, 24%) | 7% (5%, 10%) |

En un ensayo clínico controlado por placebo en el cual CHAMPIX se administró a pacientes con enfermedad cardiovascular estable, con aproximadamente 350 pacientes por grupo de tratamiento, la mortalidad general y cardiovascular fue inferior en los pacientes tratados con CHAMPIX, aunque ocurrieron determinados eventos cardiovasculares no mortales con mayor frecuencia en pacientes tratados con CHAMPIX que en pacientes tratados con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS). En la tabla 5 más abajo puede verse la incidencia de defunciones y una selección de eventos cardiovasculares graves no mortales que ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con CHAMPIX, en comparación con el grupo del placebo. Estos eventos fueron adjudicados por un comité independiente que obró a ciegas. Los eventos cardiovasculares graves no mortales que no aparecen en la lista ocurrieron con la misma incidencia o con mayor frecuencia en el grupo del placebo. Los pacientes con más de un evento cardiovascular del mismo tipo han sido contabilizados solo una vez por hilera. Algunos de los pacientes que requerían revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del manejo de un infarto de miocardio no mortal y hospitalización por angina.

Tabla 5. Mortalidad y eventos cardiovasculares graves no mortales adjudicados en el ensayo de CHAMPIX controlado por placebo, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable

| Mortalidad y eventos cardiovasculares | CHAMPIX (N=353) n (%) | Placebo (N=350) n (%) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Mortalidad (cardiovascular y general hasta las 52 semanas) | | |
| Muertes cardiovasculares | 1 (0,3) | 2 (0,6) |
| Mortalidad general | 2 (0,6) | 5 (1,4) |
| Eventos cardiovasculares no mortales (tasa bajo CHAMPIX > Placebo) | | |
| <u>Hasta 30 días después del tratamiento</u> | | |
| Infarto de miocardio no mortal | 4 (1,1) | 1 (0,3) |
| Accidente cerebrovascular no mortal | 2 (0,6) | 0 (0) |
| <u>Más allá de 30 días después del tratamiento y hasta las 52 semanas</u> | | |
| Infarto de miocardio no mortal | 3 (0,8) | 2 (0,6) |
| Necesidad de revascularización coronaria | 7 (2,0) | 2 (0,6) |
| Hospitalización por angina de pecho | 6 (1,7) | 4 (1,1) |
| Ataque transitorio de isquemia | 1 (0,3) | 0 (0) |

| | | |
|--|---------|---------|
| Diagnóstico nuevo de enfermedad vascular periférica (EVP) u hospitalización por algún procedimiento de EVP | 5 (1,4) | 2 (0,6) |
|--|---------|---------|

Después del estudio de ECV, se realizó un metanálisis de 15 ensayos clínicos de ≥ 12 semanas de duración del tratamiento, que incluyó 7002 pacientes (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), para evaluar sistemáticamente la seguridad CV de CHAMPIX. El estudio en pacientes con ECV estable descrito anteriormente se incluyó en el metanálisis. Hubo menores tasas de mortalidad por todas las causas (CHAMPIX 6 [0.14%], placebo 7 [0.25%]) y la mortalidad CV (CHAMPIX 2 [0.05%]; placebo 2 [0.07%]) en los grupos CHAMPIX en comparación con el grupo placebo en el metanálisis.

El análisis clave de seguridad CV incluyó la ocurrencia y el momento de un resultado final compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definido como muerte CV, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no mortal. Estos eventos incluidos en el resultado final fueron adjudicados por un comité ciego e independiente. En general, se produjo una pequeña cantidad de MACE en los ensayos incluidos en el metanálisis, como se describe en la Tabla 6. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes con enfermedad CV conocida.

Tabla 6. Número de casos de MACE, coeficiente de riesgo y diferencia de frecuencia en un metanálisis de 15 ensayos clínicos que comparan CHAMPIX con placebo *

| | CHAMPIX N=4190 | Placebo N=2812 |
|--|---------------------|-------------------|
| Casos MACE, n (%) | 13 (0,31%) | 6 (0,21%) |
| Exposición paciente/años | 1316 | 839 |
| Coeficiente de Riesgo (IC 95%) | | |
| | 1,95 (0,79, 4,82) | |
| Coeficiente de diferencia por 1,000 pacientes/año | | |
| | 6,30 (-2,40, 15,10) | |

* Incluye MACE que ocurre hasta 30 días después del tratamiento.

El metanálisis mostró que la exposición a CHAMPIX resultó en un coeficiente de riesgo para MACE de 1,95 (intervalo de confianza del 95% de 0,79 a 4,82) para pacientes de hasta 30 días después del tratamiento; esto es equivalente a un aumento estimado de 6,3 eventos MACE por 1000 años-paciente de exposición. El metanálisis mostró tasas más altas de criterios de valoración CV en pacientes tratados con CHAMPIX en comparación con placebo en diferentes marcos de tiempo y análisis de sensibilidad pre-especificados, que incluían diversas agrupaciones de estudio y resultados CV. Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos, fueron consistentes. Debido a que el número de eventos fue pequeño en general, el poder para encontrar una diferencia estadísticamente significativa en una señal de esta magnitud es bajo.

Además, se agregó un análisis de resultado final cardiovascular al estudio de resultado de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización junto con una extensión sin tratamiento, (ver Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Estudios clínicos).

Sujetos con trastorno depresivo mayor

Se evaluó CHAMPIX en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de sujetos de 18 a 75 años con trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos (DSM-IV TR). Los sujetos medicados debían haber estado en tratamiento con un antidepresivo estable durante al menos los dos meses anteriores. Los sujetos no medicados debían haber experimentado un episodio depresivo importante durante los dos años anteriores, que hubiera sido tratado exitosamente. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=256) o placebo (n=269) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los sujetos tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (36%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (16%) y de la semana 9 a la 52 (20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (10%).

Tabla 7: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudio en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)

| | Semanas 9 a 12 | | Semanas 9 a 52 | |
|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|
| | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo |
| Estudio de TDM | 36% (30%, 42%) | 16% (11%, 20%) | 20% (15%, 25%) | 10% (7%, 14%) |

Instrucciones alternativas para establecer una fecha para dejar de fumar

CHAMPIX se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo donde se indicó a los pacientes que seleccionaran una fecha para dejar de fumar entre el Día 8 y el Día 35 de tratamiento. Los sujetos fueron aleatorizados 3:1 para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=486) o placebo (n=165) durante 12 semanas de tratamiento, y se realizó un seguimiento de ellos durante otras 12 semanas después del tratamiento. Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (el 54%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (el 19%) y de la semana 9 a la 24 (el 35%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (el 13%).

Enfoque gradual para dejar de fumar:

La vareniclina fue evaluada en un estudio controlado con placebo doble ciego de 52 semanas en 1510 sujetos que no fueron capaces o no estaban dispuestos a dejar de fumar dentro de las cuatro semanas, pero estaban dispuestos a reducir gradualmente su consumo de tabaco durante un periodo 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 en 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 CHAMPIX tuvieron un índice de abstinencia continua mayor en comparación con el placebo de la semana 15 a 24 (32,1% vs 7%) y de la semana 15 a la 52 (24% vs 6%)

Estudio de re-tratamiento

CHAMPIX se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes que ya habían hecho el intento de dejar de fumar con CHAMPIX y no habían tenido éxito en dejar o tuvieron una recaída luego de terminar el tratamiento. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir CHAMPIX 1 mg dos veces al día (n=249) o placebo (n=245) durante un tratamiento de 12 semanas y, luego, se realizó un seguimiento de ellos durante 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes que se incluyeron en este estudio ya habían recibido CHAMPIX en un intento de cesación tabáquica (con una duración total del tratamiento de al menos dos semanas) al menos tres meses antes de su ingreso al estudio, y habían vuelto a fumar durante al menos cuatro semanas. Los pacientes tratados con CHAMPIX tuvieron una tasa superior de abstinencia confirmada mediante el nivel de CO durante las semanas 9 a 12 (45%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (12%) y de la semana 9 a la 52 (20%) en comparación con los sujetos tratados con placebo (3%).

Tabla 8: Abstinencia continua (intervalo de confianza del 95%), estudio de re-tratamiento

| | Semanas 9 a 12 | | Semanas 9 a 52 | |
|---------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|-------------|
| | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Placebo |
| Estudio de re-tratamiento | 45% (39%, 51%) | 12% (8%, 16%) | 20% (15%, 25%) | 3% (1%, 5%) |

Resultado del estudio de seguridad neuropsiquiátrica post-comercialización

Se evaluó CHAMPIX en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, con placebo y principio activo que incluía pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos (cohorte no psiquiátrica, N = 3912) y con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N = 4003). Los pacientes de 18-75 años de edad que fumaban 10 o más cigarrillos al día fueron asignados al azar 1: 1: 1 a CHAMPIX 1 mg 2 veces al día, bupropión SR 150 mg 2 veces al día, y parche de nicotina (NRT) 21 mg/día con principio activo o placebo, para un periodo de tratamiento de 12 semanas; luego se le hizo seguimiento por otras 12 semanas después del tratamiento (ver ADVERTENCIAS)

Se dispuso un criterio de validación compuesto, destinado a capturar eventos adversos neuropsiquiátricos clínicamente significativos (NPS), que incluyó los siguientes eventos adversos: ansiedad, depresión, sentimiento anormal, hostilidad, agitación, agresión, delirios, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, irritabilidad, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio.

Como se muestra en la Tabla 9, el uso de CHAMPIX, bupropión y NRT en la cohorte no psiquiátrica no estuvo asociado con un mayor riesgo de efectos adversos clínicamente significativos en comparación con el placebo. Del mismo modo, en la cohorte no psiquiátrica, el uso de CHAMPIX no se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos clínicamente significativos en el criterio de validación compuesto, comparado con bupropión o NRT.

Tabla 9: Número de pacientes con eventos adversos serios o clínicamente significativos en el grupo tratado sin antecedentes de trastornos psiquiátricos

| | CHAMPIX (N=975) n (%) | Bupropion (N=968) n (%) | NRT (N=987) n (%) | Placebo (N=982) n (%) |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Eventos clínicamente significativos | 30 (3.1) | 34 (3.5) | 33 (3.3) | 40 (4.1) |
| Eventos serios | 1 (0.1) | 5 (0.5) | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| Hospitalizaciones psiquiátricas | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

Como se muestra en la tabla 10, se reportaron más eventos adversos significativos en pacientes en la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento, comparado con la cohorte no psiquiátrica (Tabla 9). La incidencia de eventos según el criterio de validación compuesto, fue más alta para cada uno de los tratamientos activos, comparada con el placebo: las diferencias absolutas de Riesgo (DAR) (CI 95%) frente al placebo fueron 2,7% (-0,005; 5,4) para CHAMPIX, 2,2% (-0,5; 4,9) para bupropión, y 0,4% (-2,2; 3,0) para el parche de nicotina.

Tabla 10: Número de pacientes con eventos adversos serios o clínicamente significativos en el grupo tratado con antecedentes de trastornos psiquiátricos

| | CHAMPIX (N=1007) n (%) | Bupropion (N=1004) n (%) | NRT (N=995) n (%) | Placebo (N=997) n (%) |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Eventos clínicamente significativos | 123 (12.2) | 118 (11.8) | 98 (9.8) | 95 (9.5) |
| Eventos serios | 6 (0.6) | 8 (0.8) | 4 (0.4) | 6 (0.6) |
| Hospitalizaciones psiquiátricas | 5 (0.5) | 8 (0.8) | 4 (0.4) | 2 (0.2) |

Hubo un suicidio, que ocurrió durante el tratamiento en un paciente tratado con placebo en la cohorte no psiquiátrica. No hubo suicidios en la cohorte psiquiátrica.

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

Tabla 11 Abstinencia continua (95% CI), estudio en pacientes con o sin historia de trastornos psiquiátricos

| | CHAMPIX 1 mg 2 veces al día | Bupropión 150 mg 2 veces al día | NRT 21 mg/día con principio activo | Placebo |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------|
| Semana 9 a 12 | | | | |
| Cohorte no psiquiátrica | 38% (35%, 41%) | 26% (23%, 29%) | 26% (24%, 29%) | 14% (12%, 16%) |
| Cohorte psiquiátrica | 29% (26%, 32%) | 19% (17%, 22%) | 20% (18%, 23%) | 11% (10%, 14%) |
| Semana 9 a 24 | | | | |
| Cohorte no psiquiátrica | 25% (23%, 28%) | 19% (16%, 21%) | 18% (16%, 21%) | 11% (9%, 13%) |
| Cohorte psiquiátrica | 18% (16%, 21%) | 14% (12%, 16%) | 13% (11%, 15%) | 8% (7%, 10%) |

Análisis de resultados cardiovasculares

Para obtener otra fuente de datos sobre el riesgo CV de CHAMPIX, se agregó un análisis de resultado final cardiovascular al estudio de resultado de seguridad neuropsiquiátrica posterior a la comercialización junto con una extensión sin tratamiento. En el estudio original (N=8027), los sujetos de 18-75 años que fuman 10 o más cigarrillos por día fueron aleatorizados 1:1:1:1 a CHAMPIX 1 mg dos veces x día, bupropion SR 150 mg dos veces x día, terapia de reemplazo de nicotina (TRN) parche 21 mg/día o placebo por un periodo de tratamiento de 12 semanas; luego se les hizo seguimiento por otras 12 semanas después del tratamiento. El estudio de extensión incluyó a 4590 (57,2%) de los 8027 sujetos que fueron aleatorizados y tratados en el estudio original y los siguieron durante 28 semanas adicionales. De todos los sujetos tratados, 1743 (21,7%) tenían un riesgo CV medio y 640 (8,0%) tenían un alto riesgo CV, según lo definido por el puntaje de Framingham. Se debe tener en cuenta que un sitio del estudio original se excluyó en la evaluación de la seguridad CV y se excluyeron dos sitios en la evaluación de seguridad neuropsiquiátrica.

El criterio principal de valoración CV fue el instante del evento CV adverso principal (MACE), definido como muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal durante el tratamiento. Las muertes y los eventos CV fueron adjudicados por un comité ciego e independiente. La Tabla 12 a continuación muestra la incidencia de MACE y las razones de riesgo en comparación con el placebo para todos los sujetos aleatorizados expuestos al menos a 1 dosis parcial del tratamiento del estudio en el estudio original.

Tabla 12. La incidencia de MACE y coeficiente de riesgo en el ensayo de evaluación de la seguridad cardiovascular en sujetos con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico

| | CHAMPIX N=2006 | Bupropión N=1997 | TRN N=2017 | Placebo N=2007 |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Durante el tratamiento* | | | | |
| MACE, n [IR] | 1 [2,4] | 2 [4,9] | 1 [2,4] | 4 [9,8] |
| Coeficiente de riesgo (95% IC) vs placebo | 0,24 (0,03-2,18) | 0,49 (0,09-2,69) | 0,24 (0,03-2,18) | |
| Hasta el final del estudio ** | | | | |
| MACE, n [IR] | 3 [2,1] | 9 [6,3] | 6 [4,3] | 8 [5,7] |
| Coeficiente de riesgo (95% IC) vs placebo | 0,36 (0,10-1,36) | 1,09 (0,42-2,83) | 0,74 (0,26-2,13) | |

[IR] indica tasa de incidencia por 1000 personas/años

* Durante el tratamiento en el estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal

** Ya sea al final del estudio de extensión o al final del estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal para aquellos sujetos que no se inscribieron en el estudio de extensión

Para este estudio, MACE+, se definió como cualquier MACE o un nuevo inicio o empeoramiento de la enfermedad vascular periférica (EVP) que requiere intervención, una necesidad de revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable. Las tasas de incidencia de MACE+ y mortalidad por todas las causas para todos los sujetos aleatorizados expuestos al menos a 1 dosis parcial de tratamiento de estudio en el estudio original, se muestran para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento y hasta el final del estudio en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13. Incidencia de MACE+ y muerte por todas las causas en el ensayo de evaluación de la seguridad cardiovascular en sujetos sin o con antecedentes psiquiátricos

| | CHAMPIX N=2006 | Bupropion N=1997 | TRN N=2017 | Placebo N=2007 |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------|-------------------|
| Durante el tratamiento* | | | | |
| MACE+, n [IR] | 5 [12,1] | 4 [9,9] | 2 [4,8] | 5 [12,2] |
| Todas las causas de muerte, n [IR] | 0 | 2 [4,9] | 0 | 2 [4,9] |
| Hasta el final del estudio ** | | | | |
| MACE+, n [IR] | 10 [6,9] | 15 [10,5] | 10 [7,1] | 12 [8,6] |
| Todas las causas de muerte, n [IR] | 2 [1,4] | 4 [2,8] | 3 [2,1] | 4 [2,9] |

[IR] indica tasa de incidencia por 1000 personas/años

* Durante el tratamiento en el estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal

** Ya sea al final del estudio de extensión o al final del estudio de seguridad neuropsiquiátrica principal para aquellos sujetos que no se inscribieron en el estudio de extensión

El número de sujetos que experimentaron muerte por MACE, MACE+ y por todas las causas fue similar o menor entre los pacientes tratados con CHAMPIX que los pacientes tratados con placebo. El número de eventos observados en general fue demasiado bajo para distinguir las diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis habitual para adultos

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

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosis de CHAMPIX debe comenzar a administrarse una semana antes de esta fecha. De manera alternativa, el paciente puede comenzar a recibir la dosis de CHAMPIX y, luego, establecer una fecha para dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento.

CHAMPIX debe tomarse después de la comida y con un vaso lleno de agua.

La dosis recomendada de CHAMPIX es 1 mg dos veces al día, después de 1 semana de titulación, según se indica a continuación:

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

En los pacientes que no toleren CHAMPIX debido a efectos adversos se puede reducir la dosis en forma temporaria o permanente.

El tratamiento con CHAMPIX dura 12 semanas. A los pacientes que hayan logrado dejar de fumar al término de las 12 semanas, se recomienda administrarles otro ciclo de 12 semanas de duración de tratamiento con CHAMPIX para aumentar aún más la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

