

CHAMPIX

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

Comprimido revestido

0,5 mg e 1 mg



Champix®
tartarato de vareniclina

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Champix®

Nome genérico: tartarato de vareniclina

APRESENTAÇÕES

Kit Início de Tratamento: Champix® embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 42 comprimidos revestidos de 1 mg.

Kit Manutenção de Tratamento: Champix® embalagens contendo 112 comprimidos revestidos de 1 mg.

Kit Tratamento Completo: Champix® embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 154 comprimidos revestidos de 1 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de Champix® 0,5 mg contém tartarato de vareniclina equivalente a 0,5 mg de vareniclina base.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, Opadry® branco (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol) e Opadry® transparente (hipromelose e triacetina).

Cada comprimido revestido de Champix® 1,0 mg contém tartarato de vareniclina equivalente a 1,0 mg de vareniclina base.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, Opadry® azul (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, corante azul FD&C n° 2) e Opadry® transparente (hipromelose e triacetina).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Champix® (tartarato de vareniclina) comprimidos revestidos é indicado como adjuvante na interrupção do tabagismo.

As terapias antitabagistas têm mais probabilidade de ter sucesso em pacientes que estejam motivados a parar de fumar e que recebam aconselhamento e suporte adicionais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e Segurança Clínica

A eficácia da vareniclina na interrupção do tabagismo foi demonstrada em 3 estudos clínicos pré-comercialização envolvendo fumantes crônicos de cigarros (≥ 10 cigarros/dia). Um total de 2.619 fumantes receberam vareniclina 1 mg duas vezes ao dia (titulado durante a primeira semana), 669 pacientes receberam bupropiona 150 mg duas vezes ao dia (também por titulação) e 684 pacientes receberam placebo².

Estudos clínicos comparativos

Dois estudos clínicos duplo-cegos idênticos compararam prospectivamente a eficácia da vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia), de bupropiona de liberação prolongada (150 mg, duas vezes ao dia) e de placebo na interrupção do tabagismo. Nestas 52 semanas de duração dos estudos, os pacientes receberam tratamento por 12 semanas, seguido por uma fase de não tratamento de 40 semanas^{2,3}.

Em todos os estudos, os pacientes receberam livros educacionais sobre a interrupção do tabagismo e até 10 minutos de aconselhamento para interromper o tabagismo a cada visita semanal de tratamento, de acordo com a *Agency for Healthcare Research and Quality guideline*. Os pacientes devem fixar uma data para parar de fumar (data limite para parar, TQD) com início da dose 1 semana antes desta data.

O *endpoint* primário dos dois estudos foi a taxa de renúncia contínua em 4 semanas (4W-CQR) confirmada pela medida do monóxido de carbono (CO) da semana 9 até a semana 12. O *endpoint* primário para vareniclina demonstrou superioridade estatística sobre a bupropiona e o placebo^{2,3}.

Após 40 semanas da fase de não tratamento, os *endpoints* secundários principais para ambos os estudos foram a Taxa de Abstinência Contínua (AC) na Semana 52. A Taxa de Abstinência Contínua foi definida como a proporção de todos os pacientes tratados que não fumaram (nem mesmo uma tragada de cigarro) da Semana 9 até a Semana 52 e não apresentaram uma medida de monóxido de carbono exalado >10 ppm. A Taxa de Renúncia Contínua em 4 semanas (semana 9 a 12) e Taxa de Abstinência Contínua (semana 9 a 52) dos estudos 1 e 2 estão incluídas na tabela a seguir^{2,3}:

	Estudo 1 (n=1.022)		Estudo 2 (n=1.023)	
	4W-CQR	AC Semana 9-52	4W-CQR	AC Semana 9-52
vareniclina	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
bupropiona	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
<i>Odds ratio</i> vareniclina vs. placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
<i>Odds ratio</i> vareniclina vs. bupropiona	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062
Diferença entre vareniclina e placebo	26,7% p<0,0001	13,7% p<0,0001	26,3% p<0,0001	12,7% p<0,0001
Diferença entre vareniclina e bupropiona	14,9% p<0,0001	5,7% p<0,0640	14,0% p<0,0001	8,0% p<0,0062

- **Análise dos subgrupos: idade, sexo e raça**

Foram conduzidas análises de subgrupos entre indivíduos que tinham recebido vareniclina 1 mg duas vezes ao dia, em estudos de 12 semanas placebo-controlados (n=1750). Esta população era composta de proporções similares de homens (53,5%) e mulheres (46,5%) e de indivíduos <45 anos (55,0%) e ≥ 45 anos de idade



(45,0%). A maioria dos indivíduos nos estudos era da raça branca (81,1%), o restante era da raça negra (11,2%) ou amarela mais outros grupos (7,7%).

Foi demonstrado em todos os subgrupos um índice mais alto de cessação de tabagismo no final do tratamento em indivíduos que receberam vareniclina do que em indivíduos que receberam placebo. O efeito do tratamento com a vareniclina comparado com o placebo, medido por razões de chance (e associado a intervalos de confiança de 95%) foi de 3,69 (2,73; 5,00) para homens e 4,74 (3,36; 6,67) para mulheres; 3,58 (2,63; 4,86) para indivíduos <45 anos e 4,67 (3,40; 6,66) para indivíduos ≥45 anos de idade. Nas análises por raça, o pequeno número de indivíduos que não são da raça branca limita a possibilidade de se estimar de forma precisa o efeito do tratamento nessas subpopulações; os efeitos do tratamento foram de 4,57 (3,55; 5,87) para indivíduos da raça branca, 1,72 (0,84; 3,50) para indivíduos da raça negra e 4,08 (1,76; 9,50) para subgrupos da raça amarela e outros.

Para abstinência contínua por período prolongado até a semana 52, o efeito do tratamento de vareniclina comparado com o placebo foi de 2,73 (1,86; 4,01) para homens e 3,87 (2,45; 6,12) para mulheres; 3,43 (2,25; 5,23) para indivíduos <45 anos e 2,83 (1,88; 4,25) para indivíduos ≥45 anos de idade. Nas análises por raça, os efeitos do tratamento foram 3,15 (2,30; 4,32) para indivíduos da raça branca, 2,56 (0,86; 7,63) para indivíduos da raça negra e 4,15 (1,27; 13,6) para subgrupos da raça amarela e outros.

- **Pacientes que relataram efeitos de desejo intenso, síndrome de abstinência e de reforço do tabagismo**

Tanto no Estudo 1 como no Estudo 2 durante o tratamento ativo, avaliações dos Resultados Relatados de Pacientes demonstraram que o desejo intenso e a síndrome de abstinência foram significativamente reduzidos em pacientes randomizados para vareniclina em comparação ao placebo. A vareniclina também reduziu significativamente os efeitos de reforço do tabagismo que podem perpetuar o comportamento tabagista em pacientes que fumam durante o tratamento em comparação ao placebo. O efeito da vareniclina sobre o desejo intenso de fumar, a síndrome de abstinência e o efeito de reforço do tabagismo não foram avaliados durante a fase de acompanhamento de não tratamento a longo prazo.

- **Estudo de manutenção da abstinência**

O terceiro estudo avaliou o benefício de uma terapia adicional de 12 semanas com a vareniclina sobre a manutenção da abstinência. Os pacientes deste estudo *open-label* (n=1.927) receberam vareniclina 1 mg, duas vezes ao dia durante 12 semanas. Os pacientes que pararam de fumar na Semana 12 foram então randomizados para receber ou vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) ou placebo por um período adicional de 12 semanas para uma duração total do estudo de 52 semanas¹.

O *endpoint* primário do estudo foi a Taxa de Abstinência Contínua confirmada por CO da Semana 13 até a Semana 24 na fase de tratamento duplo-cego. O *endpoint* secundário principal foi a Taxa de Abstinência Contínua (AC) para a Semana 13 até a Semana 52¹.

Este estudo demonstrou o benefício de um tratamento adicional de 12 semanas com vareniclina 1 mg, duas vezes ao dia, para manutenção da interrupção do tabagismo em comparação ao placebo. As chances de manutenção da abstinência na Semana 24, após um período de tratamento adicional de 12 semanas com vareniclina, foram de 2,47 vezes às do placebo ($p < 0,0001$). A superioridade ao placebo para Abstinência Contínua foi mantida até a Semana 52 (*Odds Ratio* = 1,35, $p = 0,0126$)¹.

Os principais resultados encontram-se resumidos na tabela a seguir¹:

	vareniclina n=602	Placebo n=604	Diferença (95% IC)	<i>Odds ratio</i> (95% IC)
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)

- **Estudo em pacientes com doença cardiovascular**

A vareniclina foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em 703 pacientes com doença cardiovascular estável documentada (outras, ou em complemento à hipertensão), diagnosticada há mais de 2 meses. Pacientes com idade entre 35 e 75 anos foram randomizados para 1 mg de vareniclina duas vezes ao dia (BID) ou placebo em um tratamento de 12 semanas e então foram monitorados por 40 semanas pós-tratamento. Nas semanas 9 a 12, pacientes tratados com vareniclina apresentaram uma taxa superior de abstinência confirmada com CO (47,3%) comparados aos pacientes que receberam placebo (14,3%) (*odds ratio* 6,05; 95% IC 4,13 - 8,86; $p < 0,0001$) e a partir de 9 a 52 semanas (19,8%) comparados aos pacientes que



receberam placebo (7,4%) (*odds ratio* 3,19; 95% IC 1,97- 5,18; $p < 0,0001$). Mortes e eventos cardiovasculares graves que ocorrem ao longo das 52 semanas do estudo (emergente e não-emergente do tratamento) foram julgados por um comitê cego, independente. Os seguintes eventos julgados emergentes do tratamento ocorreram com uma frequência $\geq 1\%$ em ambos os grupos de tratamento: infarto do miocárdio (1,1% vs 0,3% para a vareniclina e placebo, respectivamente) e hospitalização por *angina pectoris* (0,6% vs 1,1%). Durante o período de acompanhamento de não-tratamento até 52 semanas, eventos julgados com uma frequência $\geq 1\%$ incluíram necessidade de revascularização coronária (2,0% vs 0,6%), hospitalização por *angina pectoris* (1,7% vs 1,1%) e novo diagnóstico de doença periférica vascular (PVD) ou a admissão para um procedimento de doença periférica vascular (1,4% vs 0,6%). Alguns dos pacientes que necessitavam de revascularização coronária foram submetidos ao procedimento como parte da condução do infarto do miocárdio não fatal e hospitalização por angina. Morte cardiovascular ocorreu em 0,3% dos pacientes no braço de vareniclina e 0,6% dos pacientes no braço de placebo, ao longo do estudo de 52 semanas.

Os principais resultados encontram-se resumidos na tabela a seguir:

	vareniclina n=353	Placebo n=350	<i>Odds ratio</i> (95% IC) Valor de p
AC Semanas 9-12	47,3%	14,3%	6,05 (4,13- 8,86) $p < 0,0001$
AC Semanas 9-52	19,8%	7,4%	3,19 (1,97- 5,18) $p < 0,0001$

- **Flexibilidade em estabelecer uma data para parar de fumar**

O efeito da vareniclina 1mg duas vezes ao dia foi avaliado em um estudo duplo-cego e placebo-controlado em 651 pacientes, que definiram uma data flexível para parar de fumar. Os pacientes foram randomizados 3:1 para vareniclina ou placebo para um tratamento de 12 semanas e um acompanhamento pós-tratamento de outras 12 semanas. Neste estudo, 486 pacientes receberam vareniclina e 165 receberam placebo. Os pacientes foram instruídos a selecionar uma data para parar de fumar após a semana inicial de titulação de dose, mas antes da visita clínica no final da semana 5 de tratamento. Os pacientes tratados com vareniclina tiveram uma taxa superior de abstinência confirmada com CO durante as semanas 9 a 12 (53,94%) comparada aos pacientes que receberam placebo (19,4%) (*odds ratio* 6,03; 95% IC 3,80- 9,56; $p < 0,0001$) e a partir da semana 9 a 24 (35,2%) comparados aos pacientes que receberam placebo (12,73%) (*odds ratio* 4,45%; 95% IC 2,62- 7,55; $p < 0,0001$). Eventos adversos neste estudo foram quantitativa e qualitativamente similares aos observados nos estudos pré-comercialização.

Os principais resultados encontram-se resumidos na tabela a seguir:

	vareniclina n=486	Placebo n=165	<i>Odds ratio</i> (95% IC) Valor de p
AC Semanas 9-12	53,9%	19,4%	6,03 (3,80 – 9,56) $p < 0,0001$
AC Semanas 9-24	35,2%	12,7%	4,45 (2,62 – 7,55) $p < 0,0001$

- **Estudo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**

A vareniclina foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em 499 pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica leve a moderada e VEF1/CVF $< 70\%$ e VEF1 $\geq 50\%$ do valor normal após broncodilatadores. Pacientes com idade ≥ 35 anos foram randomizados para 1 mg de vareniclina duas vezes ao dia ou placebo para um tratamento de 12 semanas e então foram monitorados por 40 semanas pós-tratamento. Pacientes tratados com vareniclina tiveram uma taxa superior de abstinência confirmada com CO de 9 a 12 semanas (42,3%) comparados aos pacientes que receberam placebo (8,8%) (*odds ratio* 8,40; 95% IC 4,99- 14,14; $p < 0,0001$) e a partir de 9 a 52 semanas (18,6%) comparado com pacientes que receberam placebo (5,6%)



(odds ratio 4,04; 95% IC 2,13- 7,67; $p < 0,0001$). Eventos adversos nesse estudo foram quantitativa e qualitativamente similares aos observados em estudos pré-comercialização.

Os principais resultados encontram-se resumidos na tabela a seguir:

	vareniclina n=248	Placebo n=251	Odds ratio (IC 95%) Valor de p
AC Semanas 9-12	42,3%	8,8%	8,40 (4,99 - 14,14) $p < 0,0001$
AC Semanas 9-52	18,6%	5,6%	4,04 (2,13 - 7,67) $p < 0,0001$

- **Estudo em pacientes com transtorno depressivo maior**

A vareniclina foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 525 pacientes com transtorno depressivo maior sem características psicóticas (DSM-IV TR) em tratamento antidepressivo estável e/ou que apresentaram um episódio depressivo maior nos 2 últimos anos e foram tratados com sucesso. Pacientes de 18 a 75 anos foram randomizados para receber vareniclina 1 mg duas vezes ao dia ou placebo para um tratamento de 12 semanas com acompanhamento posterior por 40 semanas após o tratamento. Os pacientes tratados com vareniclina apresentaram uma frequência maior de abstinência confirmada ao CO durante as semanas 9 a 12 (35,9%) em comparação aos pacientes tratados com placebo (15,6%) (odds ratio 3,35; 95% IC 2,16- 5,21; $p < 0,0001$) e nas semanas 9 a 52 (20,3%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (10,4%) (odds ratio 2,36; 95% IC 1,40- 3,98; $p = 0,0011$).

Os eventos adversos mais comuns ($\geq 10\%$) nos pacientes em uso de vareniclina foram náusea (27,0% vs. 10,4% no grupo placebo), dor de cabeça (16,8% vs. 11,2%), sonhos anormais (11,3% vs. 8,2%), insônia (10,9% vs. 4,8%) e irritabilidade (10,9% vs. 8,2%). Além disso, os seguintes eventos adversos psiquiátricos foram relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes em ambos os grupos de tratamento (vareniclina ou placebo, respectivamente): ansiedade (7,0% vs. 9,3%), agitação (6,6% vs. 4,1%), depressão (6,6% vs. 4,8%), tensão (3,5% vs. 3,0%), humor deprimido (2,7% vs. 3,7%), distúrbio do sono (2,7% vs. 1,5%), hostilidade (2,0% vs. 0,4%) e inquietação (2,0% vs. 1,9%). As escalas psiquiátricas não mostraram diferenças entre os grupos da vareniclina e placebo e não houve, de modo geral, piora da depressão durante o estudo nos dois grupos de tratamento.

A porcentagem de pacientes com ideação e/ou comportamento suicida foi semelhante entre os grupos da vareniclina e do placebo durante o tratamento (6,0% e 7,5%, respectivamente) e durante o acompanhamento sem tratamento (6,2% e 5,8%, respectivamente). Houve um evento de autoagressão/possível tentativa de suicídio durante o tratamento (Dia 73) em um paciente do grupo placebo com história de abuso de álcool. A hipótese de um possível suicídio não pôde ser afastada em um paciente que morreu devido à overdose de drogas ilícitas 76 dias após a última dose da droga em estudo no grupo da vareniclina.

Os principais resultados de eficácia são resumidos na tabela seguinte:

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

AC: Taxa de Abstinência Contínua

IC: Intervalo de Confiança

- **Estudo em pacientes com esquizofrenia estável ou transtorno esquizoafetivo**

A segurança e a tolerabilidade da vareniclina foram avaliadas em um estudo duplo-cego, com 128 fumantes com esquizofrenia estável ou transtorno esquizoafetivo, em uso de medicação antipsicótica, randomizado 2:1 para vareniclina (1 mg duas vezes ao dia) ou placebo durante 12 semanas com 12 semanas de acompanhamento sem medicação.

Os eventos adversos mais comuns nos indivíduos que usaram a vareniclina foram náusea (23,8% vs. 14,0% com placebo), cefaleia (10,7% vs. 18,6% com placebo) e vômito (10,7% vs. 9,3% com placebo). Entre os eventos adversos neuropsiquiátricos relatados, insônia foi o único evento relatado em ambos os grupos de tratamento em $\geq 5\%$ dos pacientes a uma taxa maior no grupo da vareniclina do que no do placebo (9,5% vs. 4,7%).



No geral, não houve piora da esquizofrenia em ambos os grupos de tratamento, medida por escalas psiquiátricas e não houve mudanças gerais nos sinais extrapiramidais.

No grupo vareniclina comparado com placebo, uma proporção maior de pacientes relataram ideação ou comportamento suicida antes da admissão no estudo (história pregressa) e após o término do período de tratamento ativo (nos Dias 33-85 após a última dose da droga). Durante o período de tratamento ativo, a incidência de eventos relacionados com suicídio foi semelhante entre os indivíduos tratados com vareniclina e os tratados com placebo (11 vs. 9,3%, respectivamente). A percentagem de indivíduos com eventos relacionados com suicídio na fase de tratamento ativo comparado à fase pós-tratamento não foi alterada no grupo vareniclina, no grupo placebo esse percentual foi menor na fase pós-tratamento. Não houve suicídios. Houve uma tentativa de suicídio em um paciente tratado com vareniclina cuja história pregressa incluía várias tentativas semelhantes. Os dados limitados disponíveis a partir deste único estudo de interrupção do tabagismo não são suficientes para permitir conclusões definitivas. No entanto, estes dados não sugerem que o tratamento com vareniclina piore ou cause o suicídio em indivíduos com esquizofrenia estável ou transtorno esquizoafetivo.

Referências Bibliográficas

1. TONSTAD S, TØNNESSEN P, HAJEK P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5; 296 (1): 64-71
2. GONZALES D, RENNARD SI, NIDES M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5; 296 (1): 47-55
3. JORENBY DE, HAYS JT, RIGOTTI NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5; 296 (1): 56-63

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A vareniclina, liga-se com alta afinidade e seletividade aos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais $\alpha 4\beta 2$, onde age como um agonista parcial – um composto que tem atividades tanto agonistas com eficiência intrínseca menor que a nicotina e antagonistas na presença de nicotina.

Estudos *in vitro* de eletrofisiologia e estudos neuroquímicos *in vivo* demonstraram que a vareniclina se liga aos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais $\alpha 4\beta 2$ e estimula a atividade mediada pelo receptor, porém em nível significativamente menor do que a nicotina. A nicotina compete pelo mesmo sítio de ligação humano $\alpha 4\beta 2$ nAChR pelo qual a vareniclina tem maior afinidade. Por isso, a vareniclina pode bloquear de forma eficaz a capacidade da nicotina de ativar totalmente o receptor $\alpha 4\beta 2$ e o sistema mesolímbico da dopamina, que se acredita ser o mecanismo neuronal subjacente de reforço e recompensa experimentado após fumar. A vareniclina é altamente seletiva e se liga mais potentemente ao subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0,15$ nM) do que a outros receptores nicotínicos comuns ($\alpha 3\beta 4$ $K_i=84$ nM, $\alpha 7$ $K_i=620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i=3.400$ nM), ou a receptores e transportadores não nicotínicos ($K_i>1$ μ M, exceto para receptor 5-HT₃: $K_i=350$ nM). A vareniclina também se liga com afinidade moderada ($K_i=350$ nM) ao receptor 5-HT₃.

Acredita-se que a eficácia da vareniclina na interrupção do tabagismo é resultado da atividade agonista parcial da vareniclina no receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ onde sua ligação produz um efeito suficiente para aliviar os sintomas de desejo intenso e síndrome de abstinência (atividade agonista), ao mesmo tempo em que resulta em redução dos efeitos de recompensa e reforço do tabagismo ao evitar a ligação da nicotina aos receptores $\alpha 4\beta 2$ (atividade antagonista).

- **Segurança neuropsiquiátrica**

As análises dos dados de ensaios clínicos não mostraram evidência de risco aumentado de eventos neuropsiquiátricos graves com vareniclina em comparação com placebo. Além disso, estudos observacionais independentes não evidenciaram um risco aumentado de eventos neuropsiquiátricos graves em pacientes tratados com vareniclina em comparação com pacientes com prescrição de terapia de reposição de nicotina (TRN) ou bupropiona.

- **Análises de Ensaios Clínicos**



Foi realizada uma meta-análise com 5 ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, controlados por placebo, incluindo 1907 pacientes (1130 vareniclina, 777 placebo) para avaliar a ideação suicida e comportamento como relatado na Escala Columbia de Avaliação de Risco de Suicídio (C-SSRS). Esta meta-análise incluiu um ensaio (N = 127) em pacientes com histórico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e outro ensaio (N = 525) em pacientes com história de depressão. Os resultados não mostraram aumento da incidência de casos de ideação e/ou comportamento suicida em pacientes tratados com vareniclina em comparação com pacientes tratados com placebo, com uma razão de risco (RR) de 0,79 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,46; 1,36), como mostrado na tabela abaixo. Quarenta e oito (48) dos 55 pacientes que relataram comportamento ou ideação suicida (24 vareniclina, 24 placebo) eram dos ensaios que envolveram pacientes com históricos de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou depressão. Poucos pacientes relataram esses eventos nos outros três ensaios (4 vareniclina, 3 placebo).

Número de pacientes com razão de risco de ideação e/ou comportamento suicida relatado de acordo com a C-SSRS de uma meta-análise de cinco ensaios clínicos comparando vareniclina e placebo:

	vareniclina (N=1130)	placebo (N=777)
Pacientes com ideação e/ou comportamento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Pacientes-anos de exposição	325	217
Razão de Risco # (RR: 95% IC)	0,79 (0,46; 1,36)	

* Um paciente em cada braço do ensaio relatou comportamento suicida.

** Pacientes com eventos até 30 dias após o tratamento; % Não são ponderados pelo estudo

RR taxa de incidência por 100 pacientes por ano

Uma meta-análise com 18 ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, foi realizada para avaliar a segurança neuropsiquiátrica de vareniclina. Estes ensaios incluíram os 5 ensaios descritos acima que usaram a C-SSRS e um total de 8521 pacientes (5072 vareniclina e 3449 placebo), alguns dos quais tinham doenças psiquiátricas. Os resultados mostraram uma incidência semelhante de eventos adversos neuropsiquiátricos combinados, com exceção dos distúrbios do sono, em pacientes tratados com vareniclina em comparação a pacientes tratados com placebo, com uma razão de risco (RR) de 1,01 (IC de 95%: 0,88; 1,15). Os dados obtidos a partir desses 18 ensaios apresentaram uma taxa de incidência semelhante de categorias individuais de eventos psiquiátricos em pacientes tratados com vareniclina em comparação a pacientes tratados com placebo. A tabela abaixo mostra as categorias de eventos adversos mais frequentemente reportados ($\geq 1\%$) relacionados à segurança psiquiátrica com exceção de transtornos e distúrbios do sono.

Eventos adversos psiquiátricos obtidos a partir de análise conjunta de 18 estudos clínicos e que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes:

	vareniclina (N=5072)	placebo (N=3449)
Distúrbios e sintomas de ansiedade	253 (5,0)	206 (6,0)
Transtornos e distúrbios de depressão	179 (3,5)	108 (3,1)
Transtornos e distúrbios de humor NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NEC = Não classificado em outro lugar

Contagens (percentagens) corresponde ao número de pacientes que relataram o evento

- **Estudos observacionais:**

Quatro estudos observacionais, cada um incluindo 10.000 a 30.000 usuários da vareniclina na análise ajustada, em comparação ao risco de eventos neuropsiquiátricos graves, incluindo hospitalizações neuropsiquiátricas e automutilação fatal e não-fatal, em pacientes tratados com vareniclina versus pacientes prescritos NRT ou bupropiona. Todos os estudos eram estudos de coorte retrospectivos e incluíram pacientes com e sem histórico psiquiátrico. Todos os estudos usaram métodos estatísticos para controle de fatores de confusão, incluindo prescrição preferencial da vareniclina para pacientes saudáveis, embora haja a possibilidade de confusão residual.

Dois dos estudos não encontraram diferença no risco de hospitalizações neuropsiquiátricas entre os usuários de vareniclina e usuários de adesivo de nicotina (hazard ratio [HR] 1,14; 95% intervalo de confiança [IC]: 0,56-2,34 no primeiro estudo e de 0,76; IC 95%: 0,40-1,46 no segundo estudo). O poder de detectar diferenças nestes dois estudos foi limitado. O terceiro estudo não relatou nenhuma diferença no risco de eventos adversos psiquiátricos diagnosticados durante avaliação em unidade de emergência ou admissão de internação entre os usuários da vareniclina e usuários da bupropiona (HR 0,85; IC 95%: 0,55-1,30). Com base nos relatórios de pós-



comercialização, a bupropiona pode ser associada a eventos adversos neuropsiquiátricos. O quarto estudo não mostrara nenhuma evidência de maior risco de automutilação fatal e não-fatal (HR de 0,88; IC 95%: 0,52-1,49) em pacientes utilizando vareniclina em comparação a pacientes utilizando NRT. A ocorrência de suicídio detectado foi rara nos três meses após início de qualquer dos tratamentos medicamentosos pelos pacientes (dois casos em 31.260 usuários da vareniclina e seis casos em 81.545 usuários NRT).

Propriedades Farmacocinéticas

- **Absorção**

As concentrações plasmáticas máximas da vareniclina ocorrem tipicamente dentro de 3-4 horas após a administração oral. Após a administração de doses múltiplas orais a voluntários saudáveis, foram atingidas condições de estado de equilíbrio dentro de 4 dias. A absorção é quase completa após administração oral e a disponibilidade sistêmica é alta. A biodisponibilidade oral da vareniclina não é afetada por alimentos ou pelo horário de administração.

- **Distribuição**

A vareniclina se distribui nos tecidos, incluindo o cérebro. O volume médio de distribuição aparente é de 415 litros (%CV=50) no estado de equilíbrio. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da vareniclina é baixa ($\leq 20\%$) e não depende nem da idade nem da função renal.

- **Metabolismo**

A vareniclina sofre metabolismo mínimo com 92% sendo excretado na forma inalterada na urina e menos que 10% excretada como metabólitos. Os metabólitos secundários na urina incluem a vareniclina N-carbamoilglicuronídeo e hidroxivareniclina. Na circulação, a vareniclina compreende 91% do material relacionada ao fármaco. Os metabólitos secundários circulantes incluem vareniclina N-carbamoilglicuronídeo e N-glicosilvareniclina.

- **Excreção**

A meia-vida de eliminação da vareniclina é de aproximadamente 24 horas. A eliminação renal da vareniclina ocorre principalmente através da filtração glomerular associada à secreção tubular ativa por meio do transportador catiônico orgânico, OCT2.

- **Linearidade/Não linearidade**

A vareniclina exibe cinética linear quando administrada em dose única (0,1 a 3 mg) ou em doses repetidas (1 a 3 mg/dia).

- **Farmacocinética em populações especiais de pacientes**

Não existem diferenças clinicamente significativas de farmacocinética da vareniclina devido à idade, raça, sexo, fumantes ou não fumantes ou uso de medicamentos concomitantes, como demonstrado em estudos farmacocinéticos específicos e nas análises de farmacocinética populacional.

- **Pacientes com insuficiência hepática**

Devido à ausência de metabolismo hepático significativo, a farmacocinética da vareniclina não deve sofrer alteração em pacientes com insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e Modo de usar – Paciente com Insuficiência Hepática).

- **Pacientes com insuficiência renal**

A farmacocinética da vareniclina permaneceu inalterada em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina estimado >50 mL/min e ≤ 80 mL/min). Em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina estimado ≥ 30 mL/min e ≤ 50 mL/min), a exposição da vareniclina aumentou 1,5 vezes em comparação com os indivíduos com função renal normal (*clearance* de creatinina estimado >80 mL/min). Em indivíduos com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina estimado <30 mL/min), a exposição à vareniclina aumentou 2,1 vezes. Em pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD), que fazem 3 horas de hemodiálise 3 vezes por semana, a exposição à vareniclina aumentou 2,7 vezes após a administração de 0,5 mg uma vez ao dia por 12 dias. A C_{\max} e a AUC nestes pacientes foi similar a pacientes saudáveis recebendo 1 mg duas vezes ao dia. Nestes pacientes, a vareniclina foi eficientemente removida por hemodiálise. Embora nenhum ajuste de dose seja necessário, para pacientes com insuficiência renal leve a moderada, uma frequência de administração reduzida de 1 mg em dose única diária é recomendada para pacientes com insuficiência renal grave (vide item 8).



Posologia e Modo de Usar – Pacientes com insuficiência renal). A administração deve ser iniciada com 0,5 mg em dose única diária nos 3 primeiros dias e, em seguida, deve ser aumentada para 1 mg em dose única diária.

- **Pacientes Idosos**

A farmacocinética da vareniclina em pacientes idosos com função renal normal (entre 65 e 75 anos de idade) é similar ao dos adultos jovens. Em pacientes idosos com insuficiência renal grave, é recomendado ajuste de dose (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Pacientes com insuficiência renal).

- **Pacientes Pediátricos**

A farmacocinética de doses única e múltiplas da vareniclina foi investigada em pacientes pediátricos com idade entre 12 e 17 anos (inclusive) e foi aproximadamente proporcional à dose no intervalo de dose estudado de 0,5 mg-2 mg diários. A exposição sistêmica no estado de equilíbrio em pacientes adolescentes de peso corpóreo >55 kg, avaliada pela AUC(0-24), foi comparável ao observado para as mesmas doses na população adulta. Quando doses de 0,5 mg duas vezes ao dia foram administradas, a exposição diária da vareniclina no estado de equilíbrio foi, em média, maior (em aproximadamente 40%) em pacientes adolescentes com peso corpóreo ≤55 kg em comparação com o observado na população adulta (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em pacientes pediátricos).

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, mutagênese e alterações da fertilidade

Estudos de carcinogenicidade ao longo da vida foram realizados em camundongos CD-1 e ratos *Sprague-Dawley*. Não há evidências de efeitos carcinogênicos em camundongos que receberam a vareniclina por gavagem oral por 2 anos em doses de até 20 mg/kg/dia (47 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseado na AUC). Aos ratos foram administrados vareniclina (1, 5, e 15 mg/kg/dia) por gavagem por 2 anos. Em ratos machos (n = 65 por sexo por grupo de dose), as incidências de hibernoma (tumor de gordura castanha) aumentaram com a dose intermediária (1 tumor, 5 mg/kg/dia, 23 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC) e dose máxima (2 tumores, 15 mg/kg/dia, 67 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC). A relevância clínica destes achados para humanos ainda não foi estabelecida. Não há evidências de carcinogenicidade em ratas fêmeas.

A vareniclina não apresentou efeitos genotóxicos, com ou sem ativação metabólica, com base nos seguintes ensaios: ensaio de mutação bacteriana de Ames; ensaio CHO/HGPRT em mamíferos; e testes *in vivo* para aberrações citogênicas em medula óssea de ratos e *in vitro* em linfócitos humanos.

Não houve evidências de danos à fertilidade em ratos *Sprague-Dawley* machos e fêmeas que receberam succinato de vareniclina até 15 mg/kg/dia (67 e 36 vezes, respectivamente, a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC com 1 mg duas vezes ao dia). Entretanto, uma redução na fertilidade foi percebida na prole de ratas prenhas que receberam succinato de vareniclina na dose oral de 15 mg/kg/dia (36 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC com 1 mg duas vezes ao dia). Esta redução na fertilidade na prole de ratas tratadas não foi evidente na dose oral de 3 mg/kg/dia (9 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC com 1 mg duas vezes ao dia).

Teratogênese

O succinato de vareniclina não foi teratogênico em ratos e coelhos em doses orais de até 15 e 30 mg/kg/dia, respectivamente (36 e 50 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC com 1 mg duas vezes ao dia, respectivamente).

Efeitos não teratogênicos

Demonstrou-se que o succinato de vareniclina apresenta um evento adverso sobre o feto nos estudos de reprodução em animais. A administração do succinato de vareniclina a coelhas prenhas resultou em pesos fetais reduzidos com uma dose oral de 30 mg/kg/dia (50 vezes a AUC em humanos com a dose de 1 mg duas vezes ao dia); esta redução não foi evidente após tratamento com 10 mg/kg/dia (23 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC). Além disso, na prole de ratas prenhas tratadas com succinato de vareniclina ocorreram reduções da fertilidade e aumentos da resposta a estímulo auditivo com uma dose oral de 15 mg/kg/dia (36 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos baseada na AUC com a dose de 1 mg duas vezes ao dia).



Dados pré-clínicos indicam que a vareniclina reforça propriedades embora com potência menor que a nicotina. Além disso, em estudos clínicos em humanos, a vareniclina possui baixo potencial de abuso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Champix® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeito da interrupção do tabagismo

Alterações psicológicas resultantes da interrupção do tabagismo, com ou sem o tratamento com vareniclina, podem alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de alguns medicamentos, para os quais o ajuste de dose pode ser necessário (exemplos incluem teofilina, varfarina e insulina) (vide item 6. Interações Medicamentosas – varfarina).

Ao final do tratamento, a descontinuação de vareniclina foi associada com um aumento na irritabilidade, urgência em fumar, depressão e/ou insônia em até 3% dos pacientes.

Houve relatos pós-comercialização de sintomas neuropsiquiátricos, alguns graves, incluindo mudanças de comportamento ou pensamento, ansiedade, psicose, oscilações de humor, comportamento agressivo, agitação, humor depressivo, comportamento e ideação suicida em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com vareniclina (vide item 9. Reações Adversas).

Os médicos devem discutir sobre a eficácia e o perfil de segurança de vareniclina com esses pacientes e advertir os pacientes que estão tentando parar de fumar com vareniclina sobre a possibilidade de surgimento de sintomas neuropsiquiátricos. Pacientes e familiares e/ou cuidadores devem ser avisados que, caso sejam observadas mudanças de comportamento ou pensamento, agitação ou humor depressivo, que não sejam típicos do paciente ou caso o paciente desenvolva ideação ou comportamento suicida, o paciente deve interromper imediatamente o tratamento com vareniclina e consultar um médico. Em vários casos pós-comercialização, foi relatada a resolução dos sintomas após a descontinuação do uso de vareniclina, embora em alguns casos os sintomas tenham persistido. Portanto, deve ser feito um acompanhamento contínuo até que os sintomas sejam resolvidos. Os pacientes devem ser encorajados a reportar quaisquer históricos de doença psiquiátrica antes do início do tratamento com vareniclina. Pacientes com doenças psiquiátricas graves tais como esquizofrenia, transtorno bipolar e principalmente transtornos depressivos, não participaram dos estudos pré-comercialização de vareniclina. Estudos subsequentes de interrupção de tabagismo com vareniclina forneceram dados em pacientes com transtorno depressivo maior (vide item 2. Resultados de Eficácia – Estudo em pacientes com transtorno depressivo maior”) e dados limitados em pacientes com esquizofrenia estável ou transtorno esquizoafetivo (vide item 2. Resultados de Eficácia – Estudo em pacientes com esquizofrenia estável ou transtorno esquizoafetivo). Desde o surgimento dos primeiros relatos de eventos neuropsiquiátricos graves, estão sendo realizadas análises de dados de ensaios clínicos agrupados e dados observacionais independentes (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas – Segurança Neuropsiquiátrica).

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização foram notificados casos de convulsões em pacientes com ou sem história de crises convulsivas, tratado com vareniclina. A vareniclina deve ser usada com precaução em doentes com história de convulsões ou outras condições que possam potencialmente diminuir o limiar convulsivo. Relação causal entre esses relatórios e uso vareniclina não foi estabelecida.

Houve relatos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, em pacientes tratados com vareniclina. Sinais clínicos como inchaço da face, boca (língua, lábios e gengivas), pescoço (garganta e laringe) e extremidades foram reportados. Houve raros relatos de angioedema com risco à vida que necessitaram de atendimento médico urgente devido a comprometimento respiratório. Pacientes com estes sintomas devem descontinuar o tratamento com vareniclina e consultar um médico imediatamente.

Houve também relatos pós-comercialização de reações cutâneas raras, porém graves, incluindo Síndrome de *Stevens-Johnson* e eritema multiforme, em pacientes sob tratamento com vareniclina. Uma vez que estas reações apresentam risco à vida, pacientes devem descontinuar o tratamento ao primeiro sinal de reação na pele ou *rash* e consultar um médico imediatamente.

No estudo de interrupção do tabagismo de pacientes com doença cardiovascular estável, enquanto os eventos cardiovasculares foram raros em geral, alguns foram reportados mais frequentemente em pacientes tratados com vareniclina (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – Estudo em pacientes com doença cardiovascular). Uma meta-análise de 15 estudos clínicos, na qual incluiu o estudo de interrupção do



tabagismo em pacientes com doença cardiovascular estável, teve resultados semelhantes. Os eventos cardiovasculares ocorreram principalmente em pacientes com doença cardiovascular conhecida. Tanto no estudo clínico quanto na meta-análise, a mortalidade por todas as causas e a mortalidade cardiovascular foram mais baixas em pacientes tratados com vareniclina. Nenhuma relação causal entre esses eventos e vareniclina foi estabelecida. Os pacientes devem ser instruídos a notificar o médico no caso de surgimento ou piora de sintomas cardiovasculares e procurar imediatamente atendimento médico caso apresentem sinais e sintomas de infarto do miocárdio e AVC (acidente vascular cerebral). Fumar é um fator de risco independente e importante para doenças cardiovasculares.

Dependência e tolerância

Não há evidências de que seja necessário um aumento da dose para manutenção dos efeitos clínicos, o que sugere que não há desenvolvimento de tolerância. A descontinuação abrupta de vareniclina está associada com um aumento na irritabilidade e distúrbios do sono em até 3% dos pacientes. Isto sugere que, em alguns pacientes, a vareniclina pode causar uma leve dependência física que não está associada ao vício.

Uso durante a gravidez e lactação

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A vareniclina deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica).

Champix® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se a vareniclina é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de vareniclina em lactentes, o médico deve avaliar a descontinuação da amamentação ou do medicamento, levando-se em consideração a relação entre risco e benefício para a criança e a paciente.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos a ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas até que eles saibam como a interrupção do tabagismo e/ou a vareniclina pode afetá-los.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Populações e considerações especiais de dose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base nas características da vareniclina e na experiência clínica obtida até o momento, não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente significativas. Não se recomenda ajuste de dose de vareniclina ou dos fármacos coadministrados listados a seguir.

Estudos *in vitro* indicam que é improvável que a vareniclina altere a farmacocinética de compostos que são metabolizados principalmente pelas enzimas do citocromo P450.

Estudos *in vitro* demonstram que o tartarato de vareniclina não inibe as enzimas do citocromo P450 ($IC_{50} > 6.400$ ng/mL). As enzimas P450 testadas para inibição foram: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4/5. Além disso, em hepatócitos humanos *in vitro*, a vareniclina demonstrou não induzir a atividade das enzimas do citocromo P450 1A2 e 3A4. Portanto, é improvável que a vareniclina altere a farmacocinética dos compostos que são metabolizados principalmente pelas enzimas do citocromo P450.

Estudos *in vitro* demonstram que a secreção renal ativa da vareniclina é mediada pelo transportador de cátion orgânico, OCT2. A dose de vareniclina não precisa ser ajustada quando for coadministrado com inibidores do OCT2 uma vez que não se espera que o aumento de exposição sistêmica ao tartarato de vareniclina seja clinicamente significativo (veja interação com cimetidina descrita a seguir).

Além disso, uma vez que o metabolismo da vareniclina representa menos de 10% de seu *clearance*, é improvável que fármacos conhecidos por afetarem o sistema do citocromo P450 alterem a farmacocinética da vareniclina (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo) e, portanto, não seria necessário um ajuste de dose de vareniclina.



Estudos *in vitro* demonstram que a vareniclina em concentrações terapêuticas não inibe as proteínas de transporte renais humanas. Portanto, é improvável que medicamentos que são depurados por secreção renal (por ex., metformina – veja a seguir) sejam afetados pela vareniclina.

metformina: a vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) não afetou a farmacocinética da metformina (500 mg, duas vezes ao dia), a qual é um substrato do OCT2. A metformina não apresenta efeito sobre a farmacocinética da vareniclina.

cimetidina: a coadministração de um inibidor do OCT2, cimetidina (300 mg, quatro vezes ao dia), com a vareniclina (2 mg, em dose única) aumentou a exposição sistêmica da vareniclina em 29% devido a uma redução no *clearance* renal da vareniclina. Não é recomendado ajuste de dose na administração concomitante com a cimetidina.

digoxina: a vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de estado de equilíbrio da digoxina administrada na dose diária de 0,25 mg.

varfarina: a vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de uma dose única de 25 mg de (R, S)–varfarina. O tempo de protrombina (INR) não foi afetado pela vareniclina. Parar de fumar por si só pode resultar em alterações da farmacocinética da varfarina (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeito da interrupção do tabagismo).

álcool: os dados clínicos são limitados com relação à possível interação entre o álcool e a vareniclina. Há relatos pós-comercialização de aumento dos efeitos intoxicantes do álcool em pacientes tratados com vareniclina. Não foi estabelecida a relação causal entre esses eventos e uso de vareniclina.

Uso com outras terapias antitabagismo

bupropiona: a vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de estado de equilíbrio da bupropiona (150 mg, duas vezes ao dia).

terapia de reposição de nicotina (nrt): quando a vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) e a terapia de reposição da nicotina (transdérmica 21 mg/dia) foram coadministradas a fumantes (n=24) por 12 dias, houve uma diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial sistólica média (média de 2,6 mmHg) medida no dia final do estudo. Neste estudo, a incidência de náuseas, cefaleia, vômitos, tontura, dispepsia e fadiga foram maiores para a combinação do que para a terapia de reposição de nicotina sozinha. O uso de vareniclina com terapia de reposição de nicotina não é aconselhável.

A segurança e a eficácia de vareniclina em combinação com outras terapias antitabagismo não foram estudadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Champix® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Champix® 0,5 mg é um comprimido revestido capsular biconvexo de coloração branco a esbranquiçado, com “Pfizer” gravado em um lado e “CHX 0.5” do outro lado.

Champix® 1 mg é um comprimido revestido capsular biconvexo de coloração azul claro, com “Pfizer” gravado em um lado e “CHX 1.0” do outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Champix® é administrado por via oral e pode ser utilizado a qualquer hora, antes ou depois das refeições (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Absorção).



As terapias antitabagistas têm mais probabilidade de ter sucesso em pacientes que estejam motivados a parar de fumar e que recebam aconselhamento e suporte adicionais.

A dose recomendada de Champix® é de 1 mg, duas vezes ao dia, após um período de titulação de 1 semana da seguinte maneira:

1º ao 3º dia	0,5 mg, uma vez ao dia
4º ao 7º dia	0,5 mg, duas vezes ao dia
8º dia até o final do tratamento	1 mg, duas vezes ao dia

O paciente deve estabelecer uma data para parar de fumar. A administração de Champix® deve ser iniciada 1 semana antes desta data. Alternativamente, uma outra abordagem para parar de fumar pode ser adotada: você pode iniciar o tratamento com Champix® e em seguida parar de fumar entre os dias 8 e 35 do tratamento (vide item 2. Resultados de Eficácia – Flexibilidade em estabelecer uma data de parar de fumar).

Os pacientes devem ser tratados com Champix® por 12 semanas.

Para pacientes que tenham parado de fumar com sucesso ao final das 12 semanas, um período de tratamento adicional de 12 semanas com Champix® na dose de 1 mg, duas vezes ao dia, é recomendado para manutenção da abstinência (vide item 2. Resultados de Eficácia – Estudo de manutenção de abstinência).

Os pacientes que não conseguirem tolerar os efeitos adversos de Champix® podem necessitar que a dose seja diminuída temporariamente ou permanentemente.

Os comprimidos de Champix® devem ser engolidos inteiros com água. Champix® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Os pacientes que não tiverem sucesso em parar de fumar durante as 12 semanas iniciais de terapia, ou que tenham apresentado recidiva após o tratamento, devem ser incentivados a fazer outra tentativa desde que os fatores contribuintes para a falha na tentativa tenham sido identificados e solucionados.

Não há necessidade de descontinuação gradual da dose de Champix® no final do tratamento.

Populações e considerações especiais de dose

- **Pacientes com insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina estimada >50 mL/min e ≤80 mL/min) a moderada (*clearance* de creatinina estimada ≥30 mL/min e ≤50 mL/min).

Para pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina estimada <30 mL/min), a dose recomendada de Champix® é de 1 mg, uma vez ao dia. A administração deve ser iniciada na dose de 0,5 mg, uma vez ao dia, para os 3 primeiros dias e, em seguida, aumentada para 1 mg, uma vez ao dia. Para pacientes com doença renal em estágio terminal sob hemodiálise, pode ser administrada uma dose de 0,5 mg uma vez ao dia, se essa for bem tolerada. Não há experiência clínica suficiente com Champix® em pacientes com doença renal em estágio terminal (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Pacientes com insuficiência renal).

- **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Pacientes com insuficiência hepática).

- **Uso em pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Como os pacientes idosos têm mais probabilidade de apresentar função renal diminuída, os médicos devem considerar a situação renal de um paciente idoso (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Pacientes com insuficiência renal e Pacientes idosos).

- **Uso em pacientes pediátricos**

Champix® não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade devido a dados insuficientes sobre a segurança e eficácia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Pacientes pediátricos).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de tomar Champix® no horário estabelecido, ele deve tomá-lo assim que se lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário da próxima dose, o paciente deve pular a dose esquecida e administrar a



próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado. Neste caso, o paciente não deve utilizar o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Parar de fumar com ou sem tratamento está associado a vários sintomas. Por exemplo, foram relatados em pacientes tentando parar de fumar: disforia ou humor deprimido; insônia, irritabilidade, frustração ou raiva; ansiedade; dificuldade de concentração; agitação; diminuição da frequência cardíaca; aumento do apetite ou ganho de peso. Parar de fumar com ou sem farmacoterapia também foram associados com a exacerbação da doença psiquiátrica de base. Nenhuma tentativa foi feita no desenho ou na análise dos estudos de vareniclina para diferenciar entre os eventos adversos associados ao tratamento com medicamento em estudo ou os possivelmente associados à retirada da nicotina.

Os estudos clínicos de desenvolvimento pré-comercialização incluíram aproximadamente 4.000 pacientes tratados com vareniclina por até 1 ano (exposição média de até 84 dias). Em geral, quando os eventos adversos ocorreram, o início ocorreu na primeira semana de terapia; a gravidade foi geralmente leve a moderada e não houve diferenças devido à idade, raça ou sexo quanto a incidência de reações adversas.

Em pacientes tratados com a dose recomendada de 1 mg duas vezes ao dia após um período de titulação inicial, o evento adverso mais comumente relatado foi náusea (28,6%). Na maioria dos casos náusea ocorreu no início do período de tratamento, foi de leve a moderada em gravidade e raramente resultou em descontinuação.

A taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi de 11,4% para vareniclina em comparação com 9,7% para o placebo. Neste grupo, as taxas de descontinuação para os eventos adversos mais comuns nos pacientes tratados com vareniclina foram as seguintes: náuseas (2,7% vs 0,6% para placebo), cefaleia (0,6% vs 1,0% para placebo), insônia (1,3% vs 1,2% para placebo) e sonhos anormais (0,2% vs 0,2% para placebo).

Todas as reações adversas ao medicamento (RAMs) listadas na tabela abaixo são apresentadas pela Classe de Sistema de Órgãos (SOC) do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA, Versão 16), com base nos dados de avaliação dos estudos de pré-comercialização de fase 2-3 e atualizadas com base nos dados agrupados de 18 estudos controlados por placebo pré- e pós-comercialização, incluindo aproximadamente 5.000 pacientes tratados com vareniclina. Dentro de cada categoria, as RAMs são apresentadas em ordem de frequência e, depois, em ordem decrescente de importância clínica.

Tabela de Reação Adversa

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000
Infecções e Infestações	Nasofaringite	Bronquite; Sinusite		
Doenças sanguíneas e linfáticas				Contagem de plaquetas reduzida
Doenças metabólicas e nutricionais		Aumento de peso; Apetite reduzido; Aumento do apetite		Polidipsia
Doenças psiquiátricas	Sonhos anormais ^a ; Insônia ^b		Pensamentos anormais; Inquietação; Variações de humor; Diminuição da libido;	Disforia; Bradifrenia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Sonolência; Tontura; Disgeusia	Tremor; Letargia; Hipoestesia;	Disartria; Coordenação anormal; Hipogeusia; Transtorno do ritmo circadiano do sono



Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000
Doenças oftalmológicas			Conjuntivite; Dor nos olhos;	Escotoma; Fotofobia
Doenças auditivas e de labirinto			Zumbido	
Doenças cardíacas			Angina peitoral; Taquicardia; Palpitações; Frequência cardíaca elevada	Fibrilação atrial; Depressão do segmento ST do eletrocardiograma; Redução da amplitude da onda T do eletrocardiograma
Doenças vasculares			Pressão arterial elevada; Fogacho	
Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais		Dispneia; Tosse	Inflamação das vias respiratórias superiores; Obstrução das vias respiratórias; Disfonia; Rinite alérgica; Irritação da garganta; Congestão nasal; Síndrome da tosse das vias respiratórias superiores; Rinorreia;	Ronco
Doenças gastrintestinais	Náusea	Doença do refluxo gastroesofágico; Vômito; Constipação; Diarreia; Distensão abdominal; Dor abdominal ^c ; Dor de dente; Dispepsia; Flatulência; Boca seca	Hematoquezia; Gastrite; Eructação; Estomatite aftosa; Dor gengival; Fezes anormais; Língua saburrosa	Hematêmese
Doenças cutâneas e do tecido subcutâneo		Rash; Prurido ^d	Eritema; Acne; Hiperidrose; Transpiração excessiva	
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo		Artralgia; Mialgia; Dor nas costas	Espasmos musculares;	Rigidez da articulação
Doenças renais e			Polaciúria;	Glicosúria;



Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000
urinárias			Noctúria	Poliúria
Doenças do sistema reprodutor e mamárias			Menorragia;	Disfunção sexual
Doenças gerais e condições no local da administração		Dor torácica; Fadiga	Desconforto torácico; Doença tipo gripe; Pirexia; Astenia; Indisposição	
Investigações			Teste da função hepática alterado	

a. Inclui os TPs (termos preferidos) de Sonhos anormais e Pesadelos

b. Inclui os TPs de Insônia, Insônia inicial, Insônia média e Insônia terminal

c. Inclui os TPs de Dor abdominal, Dor gastrointestinal, Sensibilidade abdominal, Dor abdominal inferior, Dor abdominal superior e Desconforto abdominal

d. Inclui os TPs de Prurido e Prurido generalizado

As frequências das RAMs são baseadas nos eventos adversos de todas as causalidades emergentes do tratamento de 18 estudos de cessação do tabagismo controlados por placebo (A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046_48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122 e A3051139)

* Categorias CIOMS III: Muito comum ≥ 1/10 (≥ 10%); Comum ≥ 1/100 a < 1/10 (≥ 1% e < 10%); Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%); Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%); Muito raro < 1/10.000 (< 0,01%)

Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização de vareniclina. Uma vez que esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar fielmente sua frequência ou estabelecer a relação causal da exposição ao fármaco.

Houve relatos de depressão, agitação, alteração de comportamento ou pensamento, ansiedade, psicose, oscilações de humor, comportamento agressivo, ideação suicida e suicídio em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com vareniclina. Parar de fumar com ou sem tratamento está associado com os sintomas da retirada da nicotina e a exacerbação da doença psiquiátrica de base. Nem todos os pacientes nestes relatos apresentavam doença psiquiátrica pré-existente conhecida e nem todos pararam de fumar. A função da vareniclina nestes relatos não é conhecida (vide item 5. Advertências e Precauções).

Também houve relatos de reações de hipersensibilidade, como angioedema e reações cutâneas raras, porém graves, incluindo Síndrome de *Stevens-Johnson* e eritema multiforme em pacientes sob tratamento com vareniclina (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado nos estudos clínicos pré-comercialização.

Em caso de superdose, medidas padrões de suporte devem ser instituídas conforme necessário.

Verificou-se que a vareniclina é dialisada em pacientes com doença renal em estágio terminal, no entanto, não existe experiência de diálise após a superdosagem (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0209

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257

Illertissen – Alemanha

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CHACOR_10





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/12/2014		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/12/2014		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		INFORMAÇÕES A PACIENTE 2) Como este medicamento funciona? 4) O que devo saber antes de usar este medicamento? 6) Como devo usar este medicamento? 8) Quais os males que este medicamento pode me causar? INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 2) Resultados de Eficácia 3) Características Farmacológicas 5) Advertências e Precauções 6) Interações Medicamentosas 8) Posologia e Modo de usar 9) Reações Adversas	VP/VPS	1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 112 0,5 MG + 1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 11 (0,5 MG) + 42 (1,0 MG) 0,5 MG + 1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 11 (0,5 MG) + 154 (1,0 MG)



06/11/2014	0999784/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/11/2014	0999784/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 112 0,5 MG + 1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 11 (0,5 MG) + 42 (1,0 MG) 0,5 MG + 1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 11 (0,5 MG) + 154 (1,0 MG)
15/08/2014	0671136147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/08/2014	0671136147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 112 0,5 MG + 1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 11 (0,5 MG) + 42 (1,0 MG) 0,5 MG + 1,0 MG COM REV CT CART BL AL PLAS TRANS X 11 (0,5 MG) + 154 (1,0 MG)