



**Champix®
tartarato de vareniclina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: 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 0,85 mg de 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 1,71 mg de 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 nº 2) e Opadry® transparente (hipromelose e triacetina).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Champix® (tartarato de vareniclina) 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 desfecho 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 desfecho primário para vareniclina demonstrou superioridade estatística sobre a bupropiona e o placebo^{2,3}.

Após 40 semanas da fase de não tratamento, os desfechos 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%
Odds ratio vareniclina vs. placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Odds ratio 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=1.750). 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 em 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 desfecho 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 desfecho 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)	Odds ratio (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 re-tratados com vareniclina**

A vareniclina foi avaliada em um estudo duplo cego, placebo-controlado em 494 pacientes que fizeram uma tentativa prévia para parar de fumar com vareniclina, e que não tiveram sucesso em parar ou tiveram recaída após o tratamento. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber vareniclina 1 mg duas vezes ao dia (N=249) ou placebo (N=245) por 12 semanas de tratamento seguido por mais 40 semanas de pós-tratamento. Os pacientes incluídos neste estudo haviam tomado vareniclina para uma tentativa de parar de fumar no passado (por um total



de tratamento de duração mínima de 2 semanas), pelo menos 3 meses antes de entrar no estudo, e tinham fumado por pelo menos 4 semanas.

Os pacientes tratados com vareniclina tinha uma taxa superior de abstinência confirmada ao monóxido de carbono durante as semanas 9 a 12 (45,0%) comparada a pacientes tratados com placebo (11,8%) (odds ratio 7,08; 95% IC 4,34, 11,55; $p < 0,0001$) e da semana 9 até a 52 (20,1%) comparados com pacientes tratados com placebo (3,3%) (odds ratio 9,00; 95% IC 3,97, 20,41; $p < 0,0001$).

Os eventos adversos neste estudo foram quantitativamente e qualitativamente similares aos observados em estudos pré-marketing.

Os resultados principais estão resumidos na tabela a seguir:

	vareniclina n=249	Placebo n=245	Odds ratio (95% IC) Valor de p
AC Semana 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55) $p < 0,0001$
AC Semana 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41) $p < 0,0001$

- **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. (vide item 5. Advertências e Precauções).

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

	vareniclina n=353	Placebo n=350	Odds ratio (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) $p < 0,0001$

- **Estudo de Avaliação de Segurança Cardiovascular em pacientes com e sem Histórico de Transtorno Psiquiátrico**

A segurança cardiovascular (CV) da vareniclina foi avaliada no Estudo de Avaliação de Segurança Cardiovascular em indivíduos com e sem história de transtorno psiquiátrico (estudo principal) e em um estudo de extensão sem tratamento. No estudo principal (N = 8058), indivíduos com idades entre 18-75 anos, fumando 10 ou mais cigarros por dia foram randomizados 1:1:1:1 para vareniclina 1 mg duas vezes ao dia, bupropiona SR 150 mg duas vezes



ao dia, terapia com adesivo de reposição de nicotina (NRT) 21 mg/dia com adesivo ou placebo durante um período de tratamento de 12 semanas; Eles foram seguidos por mais 12 semanas pós-tratamento. O estudo de extensão não-tratamento envolveu 4595 dos 6293 indivíduos que completaram o estudo principal e os seguiram até a semana 52. De todos os indivíduos tratados, 1749 (21,7%) tinham um risco CV médio e 644 (8,0%) tinham um alto risco CV, como definido pelo escore de Framingham.

O desfecho CV primário foi o tempo até o evento cardiovascular mais importante (MACE), definido como morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal durante o tratamento. Mortes e eventos cardiovasculares foram julgados por um comitê cego, independente.

A tabela seguinte mostra a incidência de eventos cardiovasculares e Razões de Risco versus placebo para todos os grupos de tratamento durante o tratamento, e cumulativa para tratamento mais 30 dias e até ao final do estudo.

	varenicline N=2016	bupropiona N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
Durante o Tratamento				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Razão de Risco (95% IC) vs placebo	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
Durante o tratamento mais 30 dias				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Razão de Risco (95% IC) vs placebo	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
Até o final do estudo				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Razão de Risco (95% IC) vs placebo	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

A incidência de eventos + (definida como qualquer evento ou um novo aparecimento ou agravamento da doença vascular periférica (DVP) que exija intervenção, necessidade de revascularização coronária ou hospitalização por angina instável) e todos os óbitos por causa são apresentados para todos os grupos de tratamento durante o tratamento, e cumulativo para tratamento mais 30 dias e até o final do estudo na tabela a seguir.

	varenicline N=2016	bupropiona N=2006	NRT N=2022	Placebo N=2014
Durante o Tratamento				
MACE+, n (%)	5 (0,25)	4 (0,20)	2 (0,10)	5 (0,25)
Todas as causas de óbito, n (%)	0	2 (0,10)	0	2 (0,10)
Durante o tratamento mais 30 dias				
MACE+, n (%)	5 (0,25)	4 (0,20)	3 (0,15)	7 (0,35)
Todas as causas de óbito, n (%)	0	2 (0,10)	0	2 (0,10)
Até o final do estudo				
MACE+, n (%)	10 (0,50)	15 (0,75)	10 (0,49)	12 (0,60)
Todas as causas de óbito, n (%)	2 (0,10)	4 (0,20)	3 (0,15)	4 (0,20)

O uso de vareniclina, bupropiona e NRT não foi associado a um risco aumentado de Eventos Adversos CV em fumantes tratados por até 12 semanas e acompanhados por até 1 ano em comparação com placebo, embora devido ao número relativamente baixo de eventos em geral, uma associação não pode ser totalmente excluída. O número de indivíduos com eventos cardiovasculares + e todas as causas de óbito foi semelhante ou inferior para os indivíduos tratados com vareniclina em comparação com os tratados com placebo (videm item 5. Advertências e Precauções).

- **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	Odds ratio (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) $p < 0,0001$

- **Abordagem gradual à interrupção do tabagismo**

A vareniclina foi avaliada em um estudo duplo-cego de 52 semanas, controlado por placebo, com 1.510 pacientes que não eram capazes ou não desejavam parar de fumar em quatro semanas, mas desejavam reduzir gradualmente



a frequência do hábito de fumar ao longo de 12 semanas antes da interrupção. Os pacientes foram randomizados para receber 1 mg de vareniclina duas vezes ao dia (n=760) ou placebo (n=750) por 24 semanas e monitorados após o tratamento até a semana 52. Os pacientes foram instruídos a reduzir o número de cigarros fumados em, no mínimo, 50% ao final das primeiras quatro semanas de tratamento e, em seguida, a reduzir mais 50% da semana quatro à semana oito do tratamento, com o objetivo de alcançar abstinência completa em 12 semanas. Após a fase inicial de redução de 12 semanas, os pacientes continuaram o tratamento por mais 12 semanas. Os pacientes tratados com vareniclina tiveram uma Taxa de Abstinência Contínua significativamente mais alta em comparação com o placebo nas semanas 15 a 24 (32,1% vs. 6,9%; *odds ratio* 8,74; 95% IC 6,09, 12,53; $p < 0,0001$) e semanas 21 a 52 (27,0% vs. 9,9%; *odds ratio* 4,02; 95% IC 2,94, 5,50; $p < 0,0001$).

O perfil de segurança de vareniclina neste estudo foi consistente com os estudos pré-comercialização.

Os resultados principais foram resumidos nesta tabela:

	vareniclina n=760	Placebo n=750	<i>Odds ratio</i> (95% IC), Valor de p
AC Semanas 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) $p < 0,0001$
AC Semanas 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) $p < 0,0001$

- **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 ≥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	<i>Odds ratio</i> (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, placebo-controlado 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 (≥ 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 ≥ 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 relatou ideação ou comportamento suicida antes da admissão no estudo (história progressa) 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 porcentagem 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 progressa 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.

- **Estudo de segurança neuropsiquiátrica em pacientes com e sem histórico de distúrbios psiquiátricos:**

A vareniclina foi avaliada num estudo randomizado, duplo-cego, ativo e placebo-controlado que inclui pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos (coorte psiquiátrica N=4.074) e pacientes sem histórico psiquiátrico (coorte não-psiquiátrica N=3.984). Pacientes com idade entre 18-75 anos, que fumam 10 ou mais cigarros por dia foram randomizados em 1:1:1 com vareniclina 1mg BID, bupropiona SR 150mg BID, terapia de reposição de nicotina transdérmica (TRN) 21mg/dia com afunilamento ou placebo para um período de tratamento de 12 semanas, eles eram então acompanhados por outras 12 semanas após o tratamento.

O desfecho primário de segurança foi composto pelos seguintes eventos adversos graves (NPS): episódios severos de ansiedade, depressão, sensação anormal ou hostilidade, eventos graves ou moderados de agitação, agressão, alucinações, ideações homicidas, mania, pânico, psicose, ideação suicida, comportamento suicida ou suicídio completo (vide item 5. Advertências e Precauções).

A tabela a seguir demonstra as taxas do desfecho primário composto NPS por grupo de tratamento e as diferenças de riscos (DRs) (95% CI) *versus* placebo na coorte não-psiquiátrica. Os componentes individuais do desfecho também são demonstrados. Além disso, a tabela demonstra o subgrupo do desfecho compreendido apenas de eventos de intensidade grave:

	Coorte não-psiquiátrica N = 3.984			
	vareniclina	bupropiona	TRN	placebo
Número de pacientes tratados	990	989	1.006	999
Desfecho primário composto NPS EA n(%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25(2,5)	24 (2,4)
DR (95% IC) vs. Placebo	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Componentes do desfecho primário de segurança NPS n(%):				
Ansiedade ^a	0	1 (0,1)	0	3 (0,3)
Depressão ^a	1 (0,1)	0	0	0
Sensação anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidade ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Agitação ^b	10 (1,0)	11 (1,1)	19 (1,9)	11 (1,1)
Agressão ^b	3 (0,3)	3 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,3)
Delírios ^b	0	0	1 (0,1)	0
Alucinações ^b	1 (0,1)	0	0	0
Ideação ^b homicida	0	0	1 (0,1)	0
Mania ^b	0	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)
Pânico ^b	0	4 (0,4)	1 (0,1)	3 (0,3)
Paranoia ^b	0	1 (0,1)	0	0
Psicose ^b	0	0	1 (0,1)	0
Comportamento suicida ^b	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ideação suicida ^b	0	0	2 (0,2)	3 (0,3)
Suicídio completo ^b	0	0	0	1 (0,1)
Desfecho primário composto NPS AE de grave intensidade n(%):	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)
Componentes do desfecho primário NPS EA de grave intensidade n(%):				
Ansiedade ^a	0	1 (0,1)	0	3 (0,3)
Depressão ^a	1 (0,1)	0	0	0
Sensação anormal ^a	0	0	0	0
Hostilidade ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Agitação ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0
Agressão ^a	0	0	0	0
Delírios ^a	0	0	0	0
Alucinações ^a	0	0	0	0
Ideação ^a homicida	0	0	0	0
Mania ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
Pânico ^a	0	0	0	0
Paranoia ^a	0	0	0	0
Psicose ^a	0	1 (0,1)	0	0
Comportamento suicida ^a	0	0	0	1 (0,1)
Suicídio ^a	0	0	0	1 (0,1)

Ideação suicida ^a				
Suicídio completo ^a				

EA: evento adverso; ^a: Grau: evento adverso de intensidade grave; ^b: Grau: evento adverso de intensidade moderada a grave; TRN: terapia de reposição de nicotina transdérmica

Na coorte não-psiquiátrica, as taxas de eventos do desfecho primário composto de segurança foram baixas para todos os grupos de tratamento e foram similares ou menores para cada um dos tratamentos ativos comparados com o placebo: diferenças de risco (DRs (intervalo de confiança – IC de 95% *versus* placebo foram – 1,28% (-2,40, -0,15) para vareniclina, -0,08% (-1,37, 1,21) para bupropiona e -0,21% (-1,54, 1,12) para TRN. O uso de vareniclina, bupropiona e TRN na coorte não-psiquiátrica não foi associado ao aumento do risco de eventos adversos NPS no desfecho primário composto comparado ao placebo (ICs de 95% foram negativos ou incluíram zero). Similarmente, o uso de vareniclina não foi associado ao aumento de risco de eventos adversos NPS no desfecho primário composto comparado com bupropiona ou TRN na coorte não-psiquiátrica (-1,19% (-2,30, -0,09) e -1,07 (-2,21, 0,08), respectivamente).

Na coorte não-psiquiátrica, a porcentagem de pacientes com ideação suicida e/ou comportamento suicida baseado na Escala Columbia de Avaliação de Risco de Suicídio (Columbia Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS) foi similar entre vareniclina e grupos placebo durante o tratamento e no acompanhamento sem tratamento, como demonstrado na tabela a seguir:

	Coorte não-psiquiátrica N = 3.984			
	vareniclina N= 990 n(%)	bupropiona N= 989 n(%)	TRN N= 1.006 n(%)	Placebo N= 999 n(%)
Durante o tratamento				
Número avaliado	988	983	996	995
Comportamento e/ou ideação suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamento suicida	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideação suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Durante o acompanhamento				
Número avaliado	807	816	800	805
Comportamento e/ou ideação suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamento suicida	0	1 (0,1)	0	0
Ideação suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

Houve um suicídio completo, que ocorreu durante o tratamento em um paciente tratado com placebo na coorte não-psiquiátrica.

A tabela a seguir demonstra as taxas do desfecho primário composto NPS de eventos adversos por grupo de tratamento e as diferenças de riscos (DRs) (IC de 95%) *versus* placebo na coorte psiquiátrica. Os componentes individuais do desfecho também são demonstrados. Além disso, a tabela demonstra o subgrupo do desfecho compreendidos apenas por eventos de intensidade grave.

	Coorte psiquiátrica N = 4.074			
	vareniclina	bupropiona	TRN	placebo
Número de pacientes tratados	1.026	1.017	1.016	1.015

Desfecho primário composto NPS EA n(%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (95% IC) vs. Placebo	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Componentes do desfecho primário NPS EA n(%):				
Ansiedade ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressão ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Sensação anormal ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilidade ^a	0	0	0	0
Agitação ^b	25(2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressão ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Delírios ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Alucinações ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideação ^b homicida	0	0	0	0
Mania ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pânico ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psicose ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamento suicida ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideação suicida ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicídio completo ^b	0	0	0	0
Desfecho primário NPS EA de grave intensidade n(%):	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)
Componentes do desfecho primário NPS EA de grave intensidade n(%):				
Ansiedade ^a	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressão ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Sensação anormal ^a	0	1 (0,1)	0	0
Hostilidade ^a	0	0	0	0
Agitação ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,4)	2 (0,2)
Agressão ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Delírios ^a	0	0	0	0
Alucinações ^a	0	1 (0,1)	0	0
Ideação homicida ^a	0	0	0	0
Mania ^a	2 (0,2)	1 (0,1)	0	0
Pânico ^a	0	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Paranoia ^a	0	0	0	0
Psicose ^a	0	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Comportamento suicida ^a	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideação suicida ^a	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0
Suicídio completo ^a	0	0	0	0

EA: evento adverso; ^a: Grau: evento adverso de intensidade grave; ^b: Grau: evento adverso de intensidade moderada a grave; TRN: terapia de reposição de nicotina transdérmica

Houve mais eventos relatados em pacientes da coorte psiquiátrica em cada grupo de tratamento comparado com a coorte não-psiquiátrica. Na coorte psiquiátrica, a incidência de eventos do desfecho composto foi maior para cada um dos tratamentos ativos comparados ao placebo: DRs (IC de 95%) *versus* placebo onde 1,59% (-0,42, 3,59) para



vareniclina, 1,78% (-0,24, 3,81) para bupropiona e 0,37% (-1,53, 2,26) para TRN. O uso de vareniclina, bupropiona e TRN na coorte psiquiátrica não foi associado a aumento de risco de eventos adversos NPS do desfecho primário composto comparado ao placebo (ICs de 95% incluindo zero). Similarmente, o uso de vareniclina não foi associado com um aumento do risco de eventos adversos NPS do desfecho primário composto comparado a bupropiona ou TRN na coorte psiquiátrica (-0,20% (-2,34, 1,95) e (-0,81, 3,25), respectivamente).

Na coorte psiquiátrica, a percentagem de pacientes com ideação e/ou comportamento suicida baseado na Escala Columbia de Avaliação de Risco de Suicídio (Columbia Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS) foi similar entre os grupos vareniclina e placebo durante o tratamento e no período de acompanhamento pós-tratamento, como demonstrado na tabela a seguir:

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

TRN = terapia de reposição de nicotina transdérmica

Não houve suicídio completo relatado na coorte psiquiátrica.

Os eventos adversos mais comumente relatados nos pacientes tratados com vareniclina neste estudo foram similares aos observados nos estudos pré-marketing. Os eventos adversos relatados em > 10% de pacientes tratados com vareniclina em todo o estudo populacional foram náusea (25,3% *versus* 6,8% no placebo) e dor de cabeça (12,2% *versus* 9,9% no placebo).

Em ambas as coortes, os pacientes tratados com vareniclina tiveram uma taxa superior de abstinência co-confirmada durante as semanas de 9 a 12 e 9 a 24 comparadas a pacientes tratados com bupropiona, reposição de nicotina transdérmica e placebo.

Os principais resultados de eficácia estão resumidos na seguinte tabela:

	Coorte não-psiquiátrica	Coorte psiquiátrica
TAC 9-12 n/N (%)		
vareniclina	382/1.005 (38,0%)	301/1.032 (29,2%)
bupropiona	261/1.001 (26,1%)	199/1.033 (19,3%)
TRN	267/1.013 (26,4%)	209/1.025 (20,4%)
Placebo	138/1.009 (13,7%)	117/1.026 (11,4%)
Comparações dos Tratamentos: Odds ratio (IC de 95%), valor de p		
vareniclina vs. Placebo	4,00 (3,20, 5,00), p<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), p<0,0001
bupropiona vs. Placebo	2,26 (1,80, 2,85), p<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), p<0,0001
TRN vs. Placebo	2,30 (1,83, 2,90), p<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), p<0,0001
vareniclina vs. bupropiona	1,77 (1,46, 2,14), p<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), p<0,0001
vareniclina vs. TRN	1,74 (1,43, 2,10), p<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), p<0,0001
TAC 9-24 n/N (%)		
vareniclina	256/1.005 (25,5%)	189/1.032 (18,3%)
bupropiona	188/1.001 (18,8%)	142/1.033 (13,7%)
TRN	187/1.013 (18,5%)	133/1.025 (13,0%)
Placebo	106/1.009 (10,5%)	85/1.026 (8,3%)
Comparações dos Tratamentos: Odds ratio (IC de 95%), valor de p		
vareniclina vs. Placebo	2,99 (2,33, 3,83), p<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), p<0,0001
bupropiona vs. Placebo	2,00 (1,54, 2,59), p<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), p<0,0001
TRN vs. Placebo	1,96 (1,51, 2,54), p<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), p=0,0007
vareniclina vs. bupropiona	1,49 (1,20, 1,85) p=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), p=0,0047
vareniclina vs. TRN	1,52 (1,23, 1,89), p=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), p=0,0008

TAC: taxa de abstinência contínua, IC: intervalo de confiança, TRN: terapia de reposição de nicotina transdérmica

Referências

1. TONSTAD S, TØNNESEN 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 a4b2 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 a4b2 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
4. RIGOTTI NA, PIPE AL, BENOWITZ NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010 Jan 19;121(2):221-9.
5. ANTHENELLI RM, MORRIS C, RAMEY TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013 Sep 17;159(6):390-400.
6. WILLIAMS JM, ANTHENELLI RM, MORRIS CD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73(5):654-60.
7. ANTHENELLI RA, BENOWITZ NL, WEST R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20.
8. RENNARD S, HUGHES J, CINCIRIPINI PM, et al. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2012 Mar;14(3):343-50.



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 – meta-análise e estudos observacionais**

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 1.907 pacientes (1.130 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=1.130)	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 8.521 pacientes (5.072 vareniclina e 3.449 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=5.072)	placebo (N=3.449)
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) correspondem 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 TRN 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% de 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 mostrou 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 TRN. 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 TRN).

• Estudo de Coorte de Gravidez

Um estudo de coorte de base populacional comparou bebês expostos à vareniclina *in útero* (N = 335) com bebês nascidos de mães que fumaram durante a gravidez (N = 78,412) e bebês nascidos de mães não-fumantes (N = 806,438). Neste estudo, os bebês expostos à vareniclina *in útero* não apresentaram maiores malformações congênitas (3,6%) do que bebês nascidos de mães que fumaram durante a gravidez (4,3%) ou mães não-fumantes (4,2%). Do mesmo modo, os bebês expostos à vareniclina *in útero*, em comparação com os bebês de mães fumantes e não fumantes, não apresentaram risco aumentado de morte fetal (0,3%, 0,5%, 0,3%, respectivamente), pequeno para a idade gestacional (12,5% 17,1%, 9,1%), nascimento prematuro (7,5%, 7,9%, 5,8%) ou ruptura prematura da membrana (3,6%, 5,4%, 3,8%) (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade, gravidez e lactação).

• População pediátrica

A eficácia e segurança da vareniclina foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado de 312 pacientes com idades entre 12 e 19 anos, que fumaram em média pelo menos 5 cigarros por dia durante os 30 dias anteriores ao recrutamento, e tiveram um pontuação de pelo menos 4 na escala do Teste de Fagerstrom para Dependência de Nicotina. Os pacientes foram estratificados por idade (12 a 16 anos e 17 a 19 anos de idade) e pelo peso corporal (≤ 55 kg e > 55 kg). Após duas semanas de titulação, os pacientes randomizados para vareniclina com um peso corporal > 55 kg receberam 1 mg duas vezes por dia (grupo de dose alta) ou 0,5 mg duas



vezes por dia (grupo de dose baixa), enquanto os pacientes com peso corporal ≤ 55 kg receberam 0,5 mg duas vezes diariamente (grupo de dose alta) ou 0,5 mg uma vez ao dia (grupo de dose baixa). Os pacientes receberam tratamento por 12 semanas, seguidos por um período de não tratamento de 40 semanas, juntamente com aconselhamento apropriado para a idade ao longo do estudo.

Os resultados deste estudo mostraram que nenhuma das doses de vareniclina aumentou significativamente as taxas de abstinência contínua nas semanas 9 a 12 do tratamento em comparação com o placebo nos indivíduos de 12 a 19 anos de idade ou nos indivíduos de 12 a 16 anos de idade. O estudo não teve o poder de avaliar a eficácia em adolescentes fumantes de 17 a 19 anos de idade, e neste grupo as conclusões não podem ser tiradas. O perfil de segurança da vareniclina neste estudo foi consistente com o mostrado em estudos com adultos. (vide item 8. Posologia e modo de usar - Uso em pacientes pediátricos e item 3. Propriedades Farmacocinéticas - Uso em pacientes pediátricos).

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 sadios, 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 $C_{\text{máx}}$ 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.

- **Uso em 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).

- **Uso em 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 a 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 e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – População pediátrica).

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 baseada 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 fisiológicas 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).

Um amplo estudo randomizado, duplo-cego, ativo e placebo-controlado foi conduzido para comparar o risco de eventos neuropsiquiátricos graves em pacientes com ou sem histórico de distúrbios psiquiátricos tratados para interrupção do tabagismo com vareniclina, bupropiona, terapia de reposição de nicotina ou placebo. O desfecho primário de segurança foi uma composição de eventos adversos neuropsiquiátricos que tem sido relatada na experiência pós-marketing. O uso de vareniclina em pacientes com ou sem histórico de distúrbios psiquiátricos não foi associado ao aumento do risco de eventos adversos neuropsiquiátricos componentes do desfecho primário de segurança comparado ao placebo (vide item 2. Resultados de eficácia).

Uma relação causal entre eventos neuropsiquiátricos graves e vareniclina não foi estabelecida. Os médicos devem observar pacientes tentando parar de fumar, com ou sem vareniclina, para a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos graves e devem instruir os pacientes a contatar um profissional de saúde caso estes apresentem tais sintomas.

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 em pacientes com doença cardiovascular (CV) estável, e em uma meta-análise de 15 estudos clínicos, alguns eventos CV foram relatados com mais frequência em pacientes tratados com



vareniclina em comparação com o placebo. Esses eventos ocorreram principalmente em pacientes com doença CV conhecida. Nenhuma relação causal entre esses eventos e vareniclina foi estabelecida. Em um grande estudo de interrupção do tabagismo que avaliou a segurança CV em pacientes com e sem história de transtorno psiquiátrico, eventos cardiovasculares maiores (morte CV, IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) foram relatados menos frequentemente em pacientes tratados com vareniclina comparado ao placebo. Nestes estudos, os eventos CV importantes mais frequentes foram pouco frequentes e a mortalidade CV por todas as causas foi menor nos pacientes tratados com vareniclina em comparação com os pacientes tratados com placebo. Fumar é um fator de risco independente e importante para doenças CV. 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, vide item 2. Resultados de Eficácia – Estudo em pacientes com doença cardiovascular).

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.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados sobre mulheres grávidas (entre 300 - 1000 resultados da gravidez) não indicaram toxicidade malformativa ou fetal/neonatal da vareniclina (vide item 3. Característica Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). Estudos com animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Característica Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de vareniclina durante a gravidez (vide item 3. Característica Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

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 (TRN): 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: 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: 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:

1° ao 3° dia	0,5 mg, uma vez ao dia
4° ao 7° dia	0,5 mg, duas vezes ao dia
8° 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, 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).

Uma abordagem gradual para interrupção do tabagismo com Champix® deve ser considerada a pacientes que não são capazes ou que não desejam parar de fumar de forma abrupta. Os pacientes devem reduzir o hábito de fumar nas primeiras 12 semanas de tratamento e parar completamente ao final do período de tratamento. Os pacientes devem então continuar a tomar Champix® por 12 semanas adicionais para alcançar um período total de 24 semanas de tratamento. (vide item 2. Resultados de Eficácia – Abordagem gradual à interrupção do tabagismo).

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

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

Pacientes que se sentiram motivados a parar de fumar e que não tiveram sucesso com tratamento prévio com vareniclina, ou que apresentaram recaída após o tratamento, devem ser encorajados a fazer uma nova tentativa com vareniclina (vide item 2. Resultados de Eficácia – Estudo em pacientes re-tratados com vareniclina). 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 Uso em pacientes idosos).

- **Uso em pacientes pediátricos**

Champix® não é recomendado para uso em pacientes pediátricos porque a eficácia nessa população não foi demonstrada (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – População pediátrica e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Uso em 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		
Distúrbios no sangue e no sistema linfático				Contagem de plaquetas reduzida

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
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Aumento de peso; Apetite reduzido; Aumento do apetite		Polidipsia
Distúrbios psiquiátricos	Sonhos anormais ^a ; Insônia ^b		Pensamentos anormais; Inquietação; Variações de humor; Diminuição da libido;	Disforia; Bradifrenia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Sonolência; Tontura; Disgeusia	Tremor; Letargia; Hipoestesia;	Disartria; Coordenação anormal; Hipogeuia; Transtorno do ritmo circadiano do sono
Distúrbios oculares			Conjuntivite; Dor nos olhos;	Escotoma; Fotofobia
Distúrbios do ouvido e labirinto			Zumbido	
Distúrbios cardíacos			Angina peitoral; Taquicardia; Palpitações; Frequência cardíaca elevada	Fibrilação atrial; Depressão do segmento ST do eletrocardiograma; Redução da amplitude da onda T do eletrocardiograma
Distúrbios vasculares			Pressão arterial elevada; Fogacho	
Distúrbios respiratórios torácicos 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
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Doença do refluxo gastroesofágico; Vômito;	Hematoquezia; Gastrite; Eructação;	Hematêmese

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
		Constipação; Diarreia; Distensão abdominal; Dor abdominal ^f ; Dor de dente; Dispepsia; Flatulência; Boca seca	Estomatite aftosa; Dor gengival; Fezes anormais; Língua saburrosa	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Rash; Prurido ^d	Eritema; Acne; Hiperidrose; Transpiração excessiva	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia; Mialgia; Dor nas costas	Espasmos musculares;	Rigidez da articulação
Distúrbios renais e urinários			Polaciúria; Nictúria	Glicosúria; Poliúria
Distúrbios do sistema reprodutor e mama			Menorragia;	Disfunção sexual
Distúrbios 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 (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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 superdose (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 – 1.2110.0463

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Italia S.r.l.

Ascoli Piceno – Itália

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Freiburg - Alemanha

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/04/2023.

CHACOR_25

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

