



**Champix\***  
**tartarato de vareniclina**

**PARTE I**

**IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome:** Champix\*

**Nome genérico:** tartarato de vareniclina

**Forma farmacêutica:** comprimido revestido

**Via de administração:** oral

**Apresentações comercializadas:**

**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 de Reforço:** Champix\* embalagens contendo 168 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.

**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 nº 2) e Opadry® transparente (hipromelose e triacetina).



## PARTE II

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### AÇÃO DO MEDICAMENTO

Champix\* (tartarato de vareniclina) é um medicamento não nicotínico utilizado para ajudar você a parar de fumar.

Champix\* pode ajudar a reduzir o desejo intenso de fumar e os sintomas de abstinência associados ao fato de parar de fumar.

Embora não seja recomendado que você fume durante o tratamento com Champix\*, Champix\* pode também diminuir o prazer do cigarro caso ainda assim você fume durante o tratamento.

#### INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Champix\* (tartarato de vareniclina) é um medicamento indicado para ajudar você a parar de fumar.

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.

#### RISCOS DO MEDICAMENTO

##### **Contraindicações**

Champix\* (tartarato de vareniclina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula.

##### **Advertências**

Os efeitos da interrupção do tabagismo que ocorrem no seu corpo, usando ou não Champix\*, podem alterar a ação de outros medicamentos. Portanto, em alguns casos um ajuste de dose pode ser necessário (por ex., teofilina, um medicamento para tratar problemas respiratórios; varfarina, um medicamento que reduz a coagulação do sangue; e insulina, um medicamento para tratar o diabetes). Se você tem dúvidas, consulte seu médico.

Ao final do tratamento, a descontinuação de Champix\* 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 (vide “Reações Adversas”). Caso você, seus familiares e/ou cuidadores percebam mudanças de comportamento ou pensamento, ansiedade, psicose, oscilações de humor, comportamento agressivo, agitação ou humor depressivo, que não sejam típicos, ou se você desenvolver



ideação ou comportamento suicidas, interrompa imediatamente o uso de Champix\* e consulte seu médico.

Houve relatos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, tais como inchaço da face, boca (língua, lábios e gengivas), pescoço (garganta e laringe) e extremidades, inclusive angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica); e reações cutâneas raras, porém graves (vide “Reações Adversas”). Caso você desenvolva estes sintomas, interrompa imediatamente o uso de Champix\* e consulte seu médico.

Informe ao seu médico se você tem problemas nos rins. Dependendo do problema, você pode precisar de uma dose menor de Champix\*.

Informe ao seu médico se você faz uso de outro medicamento (vide “Interações Medicamentosas”).

Champix\* pode ser utilizado a qualquer hora antes ou depois das refeições.

Não foram estudados a segurança e o benefício de usar Champix\* em combinação com outro medicamento indicado para parar de fumar. Portanto, não se recomenda utilizar Champix\* com outro medicamento usado para parar de fumar.

Dados de estudos clínicos em indivíduos recebendo Champix\* não mostraram evento adverso sugestivo de potencial para o abuso. Não houve evidência que sugerisse efeitos relacionados à descontinuação ou retirada do medicamento.

Estudos em animais demonstraram que a vareniclina (princípio ativo de Champix\*) não causa dependência psicológica.

### *Gravidez e Lactação*

#### Gravidez

Você não deve tomar Champix\* enquanto estiver grávida. Não se sabe se o tartarato de vareniclina é seguro para ser utilizado durante a gravidez.

Você deve tentar parar de fumar se estiver grávida ou pretender engravidar. Parar de fumar vai trazer benefícios tanto para você quanto para a saúde do bebê. Informe ao seu médico se você está planejando engravidar. Se você deseja iniciar o tratamento com Champix\*, marque uma data para parar de fumar e finalize o tratamento para depois engravidar.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### Lactação

Embora não tenha sido estudado, Champix\* pode ser excretado no leite materno. Você e seu médico devem discutir uma maneira alternativa para alimentar o seu bebê se você iniciar o tratamento com Champix\*.



## Precauções

Vide “Advertências”.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Você deve ter cautela ao dirigir veículos e operar máquinas até que se saiba como a interrupção do tabagismo e/ou o tratamento com Champix\* pode afetá-lo.

### **Interações medicamentosas**

Informe ao seu médico se você está tomando ou se tomou recentemente outro medicamento, inclusive os que não necessitam de prescrição.

Devido ao modo como o tartarato de vareniclina é excretado do organismo, não se espera que outros medicamentos tenham interação com o Champix\*.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR PESSOAS MENORES DE 18 ANOS DE IDADE.**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

## **MODO DE USO**

Champix\* (tartarato de vareniclina) 0,5 mg é um comprimido revestido branco com formato de cápsula biconvexa.

Champix\* 1 mg é um comprimido revestido azul claro com formato de cápsula biconvexa.

Os comprimidos revestidos de Champix\* 0,5 mg e 1 mg apresentam sabor e odor característicos.

Você terá mais chance de parar de fumar se estiver motivado. Seu médico deve aconselhar você e fornecer informações adicionais para que a sua tentativa de parar de fumar tenha sucesso.

Sempre tome Champix\* exatamente como o seu médico receitou. Se você tiver dúvidas, consulte o seu médico.



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

Antes de iniciar o tratamento com Champix\*, você deve estabelecer uma data para parar de fumar na segunda semana de tratamento (a partir do 8º dia). Você deve anotar esta data na embalagem para que não a esqueça. Se você não conseguir tente novamente, algumas pessoas necessitam de mais tempo para Champix\* fazer efeito.

A dose recomendada de Champix\* para adultos que você deve seguir a partir do primeiro dia encontra-se na tabela a seguir:

1º ao 3º dia	Tomar 1 comprimido de Champix* de 0,5 mg (comprimido branco), uma vez ao dia.
4º ao 7º dia	Tomar 1 comprimido de Champix* de 0,5 mg (comprimido branco), a cada 12 horas (todos os dias nos mesmos horários, preferencialmente um comprimido pela manhã e outro à noite).
8º até o final do tratamento	Tomar 1 comprimido de Champix* de 1 mg (comprimido azul claro), a cada 12 horas (todos os dias nos mesmos horários, preferencialmente um comprimido pela manhã e outro à noite).

Após as 12 semanas de tratamento, se você tiver parado de fumar, seu médico poderá receitar um tratamento adicional por mais 12 semanas com Champix\* 1 mg a cada 12 horas, a fim de aumentar a chance da sua tentativa de parar de fumar ter sucesso.

Se você não parar de fumar durante as 12 semanas iniciais de tratamento, ou se você voltar a fumar novamente depois do tratamento, você deve fazer outra tentativa de parar de fumar. No entanto, antes de iniciar a outra tentativa, você deve procurar entender as razões por que sua tentativa anterior de parar de fumar falhou; então sua nova tentativa terá mais chance de ter sucesso.

Você deve avisar ao seu médico caso apresente problemas renais (nos rins) antes de iniciar o tratamento com Champix\*.

Champix\* não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade.

### **Instruções no esquecimento da dose**

Caso você esqueça de tomar Champix\* no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

**NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**



**NÃO USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.**

**ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.**

## **REAÇÕES ADVERSAS**

Parar de fumar com ou sem tratamento está associado a vários sintomas. Por exemplo, 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, foram relatados em pacientes tentando parar de fumar.

Como todos os medicamentos, Champix\* (tartarato de vareniclina) pode causar reações adversas, embora nem todos os pacientes apresentem.

**Reações adversas muito comuns que podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas:** sonhos anormais, insônia, dor de cabeça, náuseas.

**Reações adversas comuns que podem afetar mais do que 1 em 100 pessoas:** aumento do apetite, sonolência, tontura, disgeusia (alterações do paladar), vômitos, prisão de ventre, diarreia, distensão abdominal, desconforto estomacal, dispepsia (má digestão), excesso de gases, boca seca, fadiga (cansaço).

**Reações adversas incomuns que podem afetar mais do que 1 em 1000 pessoas:** bronquite (inflamação dos brônquios), nasofaringite (sintomas de gripe), sinusite, infecção por fungos, infecção por vírus, anorexia (perda do apetite), diminuição do apetite, polidipsia (sede excessiva), reação de pânico, bradifemia (lentidão anormal da fala), pensamentos anormais, alterações de humor, tremor, coordenação anormal, disartria (dificuldade de articular as palavras), hipertonia (aumento da tensão muscular), agitação, disforia (sensação de aborrecimento ou desconforto), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), hipogeusia (diminuição do paladar), letargia (sensação de cansaço excessivo com ou sem sonolência), aumento ou diminuição da libido (desejo sexual), fibrilação atrial, palpitações, escotoma (pontos ou áreas escuras – sem visão - no campo visual), coloração da esclera (alteração da cor do globo ocular), dor ocular, midríase (pupila dilatada), fotofobia (irritação dos olhos na presença de luz), miopia, aumento do lacrimejamento, zumbido, dispneia (falta de ar), tosse, rouquidão, dor faringolaríngea (dor de garganta), irritação da garganta, congestão do trato respiratório, congestão dos seios da face, gotejamento pós-nasal, rinorreia (corrimento nasal), ronco, hematêmese (vômitos com sangue), hematoquezia (eliminação de fezes com sangue), gastrite (irritação do estômago), doença do refluxo gastroesofágico (refluxo do estômago para o esôfago), dor abdominal, alteração dos hábitos intestinais, fezes anormais, eructação (arroto), estomatite aftosa (aftas), dor gengival, língua saburrosa, erupções na pele, eritema (vermelhidão na pele), prurido (coceira), acne, hiperidrose (aumento do suor), sudorese noturna (transpiração noturna), rigidez nas articulações, espasmos musculares, dor na parede torácica (no tórax), costoverdrite (inflamação de uma ou mais cartilagens das costelas), glicosúria (presença de glicose na urina), noctúria (necessidade de urinar frequentemente à noite), poliúria (eliminação excessiva de urina), menorragia (menstruação excessivamente prolongada ou abundante), corrimento vaginal, disfunção sexual, desconforto no tórax, dor no tórax, pirexia (febre), sensação de resfriado, astenia (fraqueza), distúrbio do ritmo normal do sono, mal-estar, cisto, aumento da pressão arterial, alterações do eletrocardiograma, aumento da frequência cardíaca, teste de função



hepática (no fígado) anormal, diminuição da contagem de plaquetas (plaquetas são elementos responsáveis pela coagulação do sangue), aumento do peso, sêmen anormal, aumento da proteína C reativa (um tipo de teste laboratorial), diminuição de cálcio no sangue.

### **Experiência pós-comercialização**

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização de Champix\*. 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, ideias suicidas e suicídio em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com Champix\*. 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 “Advertências”)

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 Champix\*. (Vide “Advertências”)

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.**

### **CONDUTA NA SUPERDOSE**

Se acidentalmente você tomar uma dose maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve procurar assistência médica assim que possível, não esquecendo de levar a caixa do medicamento.

Nos estudos clínicos realizados antes da comercialização de Champix\* (tartarato de vareniclina) não foram relatados casos de superdosagem.

### **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO**

Champix\* (tartarato de vareniclina) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**



## PARTE III

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades farmacodinâmicas

A vareniclina, desenvolvida especificamente para a interrupção do tabagismo, 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 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 estimular o sistema nervoso central 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 ( $K_i>1$   $\mu$ M, exceto para receptor 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i=350$  nM). A vareniclina também se liga com afinidade moderada ( $K_i=350$  nM) ao receptor 5-HT<sub>3</sub>.

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 bloqueio dos efeitos de recompensa e reforço do tabagismo ao evitar a ligação da nicotina aos receptores  $\alpha 4\beta 2$  (atividade antagonista).

##### 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 "Posologia").

## Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética da vareniclina permaneceu inalterada em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina estimado  $> 50$  mL/min e  $\leq 80$  mL/min). Em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina estimado  $\geq 30$  mL/min e  $\leq 50$  mL/min), a exposição da vareniclina aumentou 1,5 vez 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 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. A  $C_{m\acute{a}x}$  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 “Posologia – 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*

Um estudo farmacocinético combinado de dose única e de doses múltiplas demonstrou que a farmacocinética de 1 mg de vareniclina administrada uma vez ao dia ou a cada 12 horas a 16 idosos saudáveis fumantes de ambos os sexos (entre 65 e 75 anos de idade) por 7 dias consecutivos foi semelhante à de pacientes mais jovens.

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 “Posologia – Pacientes com insuficiência renal”).

#### *Pacientes pediátricos*

Como a segurança e a eficácia da vareniclina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, não se recomenda o uso da vareniclina em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Quando 22 pacientes pediátricos com idade entre 12 e 17 anos (inclusive) receberam uma dose única de 0,5 mg e de 1 mg de vareniclina, a farmacocinética da vareniclina foi aproximadamente proporcional à dose entre as doses de 0,5 mg e 1 mg. A exposição sistêmica, conforme determinado pela AUC(0-inf), e o *clearance* renal da vareniclina foram comparáveis aos de uma população adulta (vide “Posologia – 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 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 a cada 12 horas, 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 a cada 12 horas); 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 a cada 12 horas).

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.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

### **Estudos clínicos comparativos**

Dois estudos clínicos duplo-cegos idênticos compararam prospectivamente a eficácia de Champix\* (1 mg, a cada 12 horas), de bupropiona de liberação prolongada (150 mg, a cada 12 horas) 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.

Em todos os estudos, foram proporcionados aos pacientes, livros educacionais sobre a interrupção do tabagismo e receberam 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) com início da dose 1 semana antes desta data.

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

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:

	Estudo 1 (n=1.022)		Estudo 2 (n=1.023)	
	4W-CQR	AC Semana 9-52	4W-CQR	AC Semana 9-52
<b>Champix*</b>	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
<b>bupropiona</b>	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
<b>placebo</b>	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
<b>Odds ratio vareniclina vs. placebo</b>	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
<b>Odds ratio vareniclina vs. bupropiona</b>	1,96 p<0,0001	1,45 p<0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p<0,0062
<b>Diferença entre vareniclina e placebo</b>	26,7% p<0,0001	13,7% p<0,0001	26,3% p<0,0001	12,7% p<0,0001
<b>Diferença entre vareniclina e bupropiona</b>	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, avaliações dos Resultados Relatados de Pacientes demonstraram que o desejo intenso e a síndrome de abstinência foram significativamente reduzidos em pacientes randomizados para Champix\* em comparação ao placebo. Champix\* 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 de Champix\* 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 Champix\* sobre a manutenção da abstinência. Os pacientes deste estudo (n=1.927) receberam Champix\* 1 mg, a cada 12 horas durante 12 semanas. Os pacientes que pararam de fumar na Semana 12 foram então randomizados para receber ou Champix\* (1 mg, a cada 12 horas) ou placebo por um período adicional de 12 semanas para uma duração total do estudo de 52 semanas.

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 para a Semana 13 até a Semana 52.



Este estudo demonstrou o benefício de um tratamento adicional de 12 semanas com Champix\* 1 mg, a cada 12 horas, 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 Champix\*, 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,  $p = 0,0126$ ).

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

	<b>Champix* n=602</b>	<b>Placebo n=604</b>	<b>Diferença (95% IC)</b>	<b>Odds ratio (95% IC)</b>
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

Champix\* (tartarato de vareniclina) foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 703 pacientes com doença cardiovascular documentada, estável (sem ser hipertensão) que tinham sido diagnosticadas por mais de 2 meses. Pacientes com idade entre 35 e 75 anos foram randomizados com 1 mg de Champix\* a cada 12 horas ou placebo para um tratamento de 12 semanas e então foram monitorados por 40 semanas pós-tratamento. Pacientes tratados com Champix\* tiveram uma taxa superior de abstinência confirmada de CO de 9 a 12 semanas (47,3%) comparados com pacientes tratados com 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%) comparado com pacientes tratados com placebo (7,4%) (*odds ratio* 3,19; 95% IC 1,97; 5,18;  $p < 0,0001$ ). Eventos adversos nesse estudo foram quantitativa e qualitativamente similares àqueles observados em estudos pré-comercialização.

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

	<b>Champix* n=353</b>	<b>Placebo n=350</b>	<b>Odds ratio (95% IC) Valor de p</b>
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 em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Champix\* (tartarato de vareniclina) foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 499 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica leve a moderada com pós broncodilatador FEV1/FVC <70% e FEV1  $\geq$  50% do valor normal declarado. Pacientes com idade  $\geq$  35 anos foram randomizados com 1 mg de Champix\* a cada 12 horas ou placebo para um tratamento de 12 semanas e então foram monitorados por 40 semanas pós-tratamento. Pacientes tratados com Champix\* tiveram uma taxa



superior de abstinência confirmada de CO de 9 a 12 semanas (42,3%) comparados com pacientes tratados com 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 tratados com 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 àqueles observados em estudos pré-comercialização.

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

	<b>Champix* n=248</b>	<b>Placebo n=251</b>	<b>Odds ratio (95% IC) Valor de p</b>
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) $p < 0,0001$

## 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.

## CONTRAINDICAÇÕES

Champix\* (tartarato de vareniclina) 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.

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Champix\* (tartarato de vareniclina) é administrado por via oral e pode ser utilizado a qualquer hora, antes ou depois das refeições (vide “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas – Absorção”).

Champix\* deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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



## POSOLOGIA

Champix\* (tartarato de vareniclina) 0,5 mg é um comprimido revestido branco com formato de cápsula biconvexa.

Champix\* 1 mg é um comprimido revestido azul claro com formato de cápsula biconvexa.

Os comprimidos revestidos de Champix\* 0,5 mg e 1 mg apresentam sabor e odor característicos.

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, a cada 12 horas, 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, a cada 12 horas
8º dia até o final do tratamento	1 mg, a cada 12 horas

O paciente deve estabelecer uma data para parar de fumar. A administração de Champix\* deve ser iniciada 1 semana antes desta data.

Os pacientes que não conseguirem tolerar os efeitos adversos de Champix\*, podem necessitar que a dose seja diminuída temporária ou permanentemente.

Os pacientes devem ser tratados com vareniclina 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 vareniclina na dose de 1 mg, a cada 12 horas, é recomendado (vide “Resultados de Eficácia – Estudo de Manutenção de Abstinência”).

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  $\leq 80$  mL/min) a moderada (*clearance* de creatinina estimada  $\geq 30$  mL/min e  $\leq 50$  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 (vide “Características farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Pacientes com insuficiência renal”).

### *Pacientes com insuficiência hepática*

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (vide “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 “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 “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.



## ADVERTÊNCIAS

*Efeito da interrupção do tabagismo:* alterações psicológicas resultantes da interrupção do tabagismo, com ou sem o tratamento com Champix\* (tartarato de 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 “Interações Medicamentosas – varfarina”).

Ao final do tratamento, a descontinuação de Champix\* 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 sérios, 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 Champix\* (vide “Reações Adversas”). Os médicos devem discutir sobre a eficácia e o perfil de segurança de Champix\* com esses pacientes e adverti-los em relação à 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 Champix\* e consultar um médico. Em vários casos pós-comercialização, foi relatada a resolução dos sintomas após a descontinuação do uso de Champix\*, 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 Champix\*. Pacientes com doenças psiquiátricas sérias tais como esquizofrenia, transtorno bipolar e principalmente doenças depressivas, não participaram dos estudos pré-comercialização de Champix\* e, portanto, a segurança e eficácia em tais pacientes não foram estabelecidas.

Houve relatos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, em pacientes tratados com Champix\*. 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 Champix\* 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 Champix\*. 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.

### **Dependência e tolerância**

#### *Dependência física e psicológica*

O potencial do abuso de vareniclina (1 mg e 3 mg) foi avaliado em relação à anfetamina (15 mg e 30 mg) em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, sobre a experiência dos indivíduos (fumantes e não fumantes) com estimulantes psicomotores. Os



resultados do estudo clínico indicaram que a vareniclina não foi associada a um padrão de resposta que sugerisse propriedades estimulantes.

Dados de estudos clínicos em mais de 4.000 indivíduos recebendo vareniclina não mostraram evento adverso sugestivo de potencial para o abuso. Não houve evidência que sugerisse efeitos de descontinuação ou retirada do medicamento.

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 Champix\* 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.

### *Experiência animal*

Estudos in vitro e in vivo demonstraram que a vareniclina agiu conforme o esperado para um agonista parcial da nicotina. Por exemplo, os resultados do turnover e da microdiálise com dopamina em ratos demonstram que a vareniclina tem habilidade reduzida para ativar o sistema mesolímbico da dopamina em relação ao da nicotina e, de fato, a vareniclina pode atenuar os efeitos de ativação da nicotina neste sistema. Apesar da vareniclina substituir a nicotina em um modelo de discriminação, a vareniclina mostrou ter um menor efeito de reforço que a nicotina em ratos treinados para a auto-administração da nicotina. Além disso, o pré-tratamento com vareniclina diminuiu significativamente a auto-administração de nicotina. Finalmente, um estudo de retirada em ratos e um estudo que avalia a retirada em macacos demonstraram que a vareniclina não causa dependência psicológica.

## **Uso durante a gravidez e lactação**

### *Gravidez*

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Champix\* deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto (vide “Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”).

### *Lactação*

Não se sabe se a vareniclina é excretada no leite humano. Estudos em animais sugerem que a vareniclina é excretada no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de Champix\* em lactentes, deve-se fazer uma escolha em descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com Champix\* para a mãe.

**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.**

## **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 “Posologia – Populações e Considerações Especiais de Dose”.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base nas características da vareniclina e na experiência clínica obtida até o momento, Champix\* (tartarato de vareniclina) não apresenta interações medicamentosas clinicamente significativas. Não se recomenda ajuste de dose de vareniclina ou dos fármacos co-administrados 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 ( $CI_{50} > 6.400$  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 Champix\* não precisa ser ajustada quando for co-administrado 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 “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo”) e, portanto, não seria necessário um ajuste de dose de Champix\*.

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, a cada 12 horas) não afetou a farmacocinética da metformina (500 mg, a cada 12 horas), a qual é um substrato do OCT2. A metformina não apresenta efeito sobre a farmacocinética da vareniclina.
- *cimetidina*: a co-administração 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, a cada 12 horas) não alterou a farmacocinética de estado de equilíbrio da digoxina administrada na dose diária de 0,25 mg.



- *varfarina*: a vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) 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 “Advertências – Efeito da interrupção do tabagismo”).

### Uso com outras terapias antitabagismo

- *bupropiona*: a vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) não alterou a farmacocinética de estado de equilíbrio da bupropiona (150 mg, a cada 12 horas).
- *terapia de reposição de nicotina (TRN)*: quando a vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) e a terapia de substituição da nicotina (transdérmica 21 mg/dia) foram co-administradas 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 Champix\* com terapia de reposição de nicotina (TRN) não é aconselhável.

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

## REAÇÕES ADVERSAS

Parar de fumar com ou sem tratamento está associado a vários sintomas. Por exemplo, 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, foram relatados em pacientes tentando parar de fumar. Parar de fumar com ou sem farmacoterapia também foram associados com a exacerbação da doença psiquiátrica de base. Nenhuma tentativa foi feita tanto no desenho ou na análise dos estudos de Champix\* (tartarato 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 incluíram aproximadamente 4.000 pacientes tratados com Champix\* 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 a cada 12 horas 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.

Nos estudos placebo-controlados de fases 2 e 3, a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em pacientes que receberam 1 mg, a cada 12 horas foi de 11,4% para Champix\* 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% *versus* 0,6% para placebo), cefaleia (0,6% *versus* 1,0% para placebo), insônia (1,3% *versus* 1,2% para placebo) e sonhos anormais (0,2% *versus* 0,2% para placebo).



Na tabela a seguir todas as reações adversas, que ocorreram com incidência maior que o placebo estão listadas por aparelho/sistema e por frequência (muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ) e raros ( $< 1/1000$ )). As reações adversas também podem estar associadas à doença subjacente e/ou a medicamentos concomitantes.



<b>Aparelho / Sistema</b>	<b>Reações Adversas</b>
<b>Infecções e Infestações</b>	
Incomuns	Bronquite, nasofaringite, sinusite, infecção fúngica, infecção viral.
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Comuns	Aumento do apetite.
Incomuns	Anorexia, diminuição do apetite, polidipsia.
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Muito comuns	Sonhos anormais, insônia.
Incomuns	Reação de pânico, bradifemia, pensamentos anormais, alterações de humor.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comuns	Cefaleia.
Comuns	Sonolência, tontura, disgeusia.
Incomuns	Tremor, coordenação anormal, disartria, hipertonia, agitação, disforia, hipoestesia, hipogeusia, letargia, aumento da libido, diminuição da libido.
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomuns	Fibrilação atrial, palpitações.
<b>Distúrbios oculares</b>	
Incomuns	Escotoma, coloração da esclera, dor ocular, midríase, fotofobia, miopia, aumento do lacrimejamento.
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	
Incomuns	Tinido.
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Incomuns	Dispneia, tosse, rouquidão, dor faringolaríngea, irritação da garganta, congestão do trato respiratório, congestão sinusal, gotejamento pós-nasal, rinorreia, ronco.
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comuns	Náuseas.
Comuns	Vômitos, constipação, diarreia, distensão abdominal, desconforto estomacal, dispepsia, flatulência, boca seca.
Incomuns	Hematêmese, hematoquezia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal, alteração dos hábitos intestinais, fezes anormais, eructação, estomatite aftosa, dor gengival, língua saburrosa.
<b>Distúrbios cutâneos e subcutâneos</b>	
Incomuns	Erupções cutâneas ( <i>rash</i> ) generalizadas, eritema, prurido, acne, hiperidrose, sudorese noturna.
<b>Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Incomuns	Rigidez articular, espasmos musculares, dor na parede torácica, costochondrite.



<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomuns	Glicosúria, noctúria, poliúria.
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama</b>	
Incomuns	Menorragia, corrimento vaginal, disfunção sexual.
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	
Comuns	Fadiga.
Incomuns	Desconforto torácico, dor torácica, pirexia, sensação de resfriado, astenia, distúrbio do ritmo circadiano do sono, mal-estar, cisto.
<b>Exames laboratoriais</b>	
Incomuns	Aumento da pressão arterial, depressão do segmento ST no eletrocardiograma, diminuição da amplitude da onda T no eletrocardiograma, aumento da frequência cardíaca, teste de função hepática anormal, diminuição da contagem de plaquetas, aumento do peso, sêmen anormal, aumento da proteína C reativa, diminuição de cálcio sanguíneo.

### Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização de Champix\*. 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 Champix\*. 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 “Advertências”)

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 Champix\*. (Vide “Advertências”)

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER.**

### 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 “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

## **ARMAZENAGEM**

Champix\* (tartarato de vareniclina) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.



**PARTE IV**

**DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0216.0209

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

Número de lote e data de validade: vide embalagem externa.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Fabricado e Embalado por:**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Illertissen – Alemanha

**Registrado, Importado e Distribuído por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA  
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555  
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP  
CNPJ. Nº. 46.070.868/0001-69

\* Marca depositada

**Fale Pfizer 0800-7701575**

**[www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)**

CHA10

