

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byteqi 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene vareniclina citrato equivalente a 1 mg de vareniclina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (10 mm x 5 mm), de forma capsular, de color azul claro y grabados con “1.0” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vareniclina está indicado en adultos para dejar de fumar.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 1 mg de vareniclina dos veces al día después de una titulación semanal tal y como se lista a continuación:

Días 1 – 3:	0,5 mg una vez al día
Días 4 – 7:	0,5 mg dos veces al día
Día 8 – Fin del tratamiento:	1 mg dos veces al día

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. Normalmente, la dosificación con vareniclina debe iniciarse 1-2 semanas antes de esta fecha (ver sección 5.1). Los pacientes deben ser tratados con Vareniclina durante 12 semanas.

En los pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar con éxito, puede considerarse un tratamiento adicional de 12 semanas con vareniclina a una dosis de 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la abstinencia (ver sección 5.1).

En el caso de los pacientes que no puedan o no estén dispuestos a dejar de fumar de forma abrupta, debe considerarse una estrategia de abandono gradual del tabaco con vareniclina. Los pacientes deben reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho periodo de tratamiento. A continuación, los pacientes deben seguir tomando vareniclina durante otras 12 semanas durante un total de 24 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

A algunos pacientes que estén motivados para dejar de fumar y no lo hayan conseguido durante un tratamiento anterior con vareniclina, o que hayan sufrido una recaída después del tratamiento, puede resultarles beneficioso otro intento con vareniclina (ver sección 5.1).

En aquellos pacientes que no puedan tolerar las reacciones adversas de vareniclina, se debe reducir la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

En la terapia de deshabituación tabáquica, el riesgo de recaída es elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. Se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes con un riesgo elevado de recaída (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Dado que estos pacientes tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, los médicos deben considerar el estado renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve (aclaramiento de creatinina estimado > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min) a moderada (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada que sufran reacciones adversas no tolerables, puede reducirse la dosis a 1 mg una vez al día.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min), la dosis recomendada de vareniclina es 1 mg una vez al día. La dosis debe iniciarse con 0,5 mg una vez al día durante los tres primeros días y ser aumentada a 1 mg una vez al día. En base a la limitada experiencia clínica con vareniclina en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de vareniclina en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Byteqi se administra por vía oral y los comprimidos deben tragarse enteros con agua. Byteqi puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efecto de deshabituación tabáquica

Los cambios fisiológicos producidos como resultado de la deshabituación tabáquica, con o sin el tratamiento con vareniclina, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, haciendo necesario un ajuste de dosis (como ejemplos se incluyen teofilina, warfarina e insulina). Como el tabaquismo induce el CYP1A2, la deshabituación tabáquica puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos del CYP1A2.

Síntomas neuropsiquiátricos

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de alteraciones del comportamiento o de la forma de pensar, ansiedad, psicosis, cambios de humor, comportamiento agresivo, depresión, ideación y comportamiento suicida e intento de suicidio en pacientes sometidos a deshabituación tabáquica con vareniclina.

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo para comparar el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico en tratamiento para dejar de fumar con vareniclina, bupropión, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) o placebo. La variable primaria de seguridad fue una combinación de los acontecimientos adversos neuropsiquiátricos que se han notificado durante el periodo poscomercialización.

El uso de vareniclina en pacientes con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos graves según la variable primaria compuesta de seguridad en comparación con el placebo (ver sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas - Estudio en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico**).

El estado depresivo incluyendo, con rara frecuencia, ideación suicida e intento de suicidio, puede ser un síntoma de la retirada de la nicotina.

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves en pacientes que intentan dejar de fumar con o sin tratamiento. Si se presentan síntomas neuropsiquiátricos graves durante el tratamiento con vareniclina, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con vareniclina inmediatamente y ponerse en contacto con un profesional sanitario para una nueva evaluación del tratamiento.

Antecedentes de trastornos psiquiátricos

La deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento farmacológico, se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes (por ejemplo, depresión).

Los estudios de deshabituación tabáquica con vareniclina han proporcionado datos en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos (ver sección 5.1).

En un ensayo de deshabituación tabáquica, se notificaron acontecimientos adversos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos en comparación con aquellos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, independientemente del tratamiento (ver sección 5.1).

Se debe tratar con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica y se les deben dar advertencias adecuadas.

Convulsiones

Durante los ensayos clínicos y el periodo post-comercialización se han notificado convulsiones en pacientes con y sin antecedentes de convulsiones, tratados con vareniclina. Vareniclina debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otras afecciones que puedan dar lugar a una disminución del umbral convulsivo.

Interrupción del tratamiento

Al final del tratamiento, la interrupción del tratamiento con vareniclina se asoció a un aumento en la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes. El médico debe informar al paciente en consecuencia y comentar o considerar la necesidad de reducir la dosis.

Acontecimientos cardiovasculares

Se debe indicar a los pacientes, en tratamiento con vareniclina, que informen a su médico de cualquier síntoma cardiovascular nuevo o de su empeoramiento y que si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o ictus soliciten atención médica inmediata (ver sección 5.1).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema en pacientes tratados con vareniclina. Los signos clínicos incluyeron hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Se notificaron, de forma rara, casos de angioedema potencialmente mortales que necesitaron atención médica urgente debido a compromiso respiratorio. Los pacientes que presenten estos síntomas deben interrumpir el tratamiento con vareniclina y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

Reacciones cutáneas

Durante el periodo post-comercialización, también se han notificado de forma rara, casos de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme en pacientes que toman vareniclina. Como estas reacciones cutáneas pueden ser potencialmente mortales, los pacientes deben interrumpir el tratamiento a la primera señal de erupción o reacción cutánea y ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basándose en las características de vareniclina y en la experiencia clínica hasta la fecha, vareniclina no tiene ninguna interacción con otros medicamentos que sea clínicamente significativa. No se recomienda ningún ajuste de dosis de vareniclina ni de los medicamentos administrados concomitantemente que se listan a continuación.

Los estudios *in vitro* indican que no es probable que vareniclina modifique la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Más aún, como el metabolismo de vareniclina supone menos del 10% de su aclaramiento es poco probable que los principios activos que afectan al sistema del citocromo P450, alteren la farmacocinética de vareniclina (ver sección 5.2) y, por tanto, no debería ser necesario un ajuste de la dosis de vareniclina.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las proteínas renales humanas transportadoras a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que los principios activos que se eliminan por secreción renal (por ejemplo, metformina – ver a continuación) estén afectados por vareniclina.

Metformina

Vareniclina no afectó la farmacocinética de metformina. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de vareniclina.

Cimetidina

La administración concomitante de cimetidina, con vareniclina incrementó la exposición sistémica de vareniclina en un 29%, debido a la reducción en la eliminación renal de vareniclina. En sujetos con la función renal normal o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no se recomienda ningún ajuste de dosis basado en la administración concomitante de cimetidina. En pacientes con insuficiencia renal grave, debe evitarse el uso concomitante de cimetidina y vareniclina.

Digoxina

Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de digoxina.

Warfarina

Vareniclina no alteró la farmacocinética de warfarina. El tiempo de protrombina (INR) no fue afectado por vareniclina. La propia deshabituación tabáquica puede producir cambios en la farmacocinética de warfarina (ver sección 4.4).

Alcohol

No existen datos suficientes sobre cualquier posible interacción entre el alcohol y vareniclina. Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de mayores efectos embriagadores del alcohol en pacientes tratados con vareniclina. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de vareniclina.

Uso con otras terapias para la deshabituación tabáquica

Bupropión

Vareniclina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de bupropión.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)

Cuando se administró concomitantemente vareniclina y TSN transdérmico a los fumadores durante 12 días, se observó una disminución estadísticamente significativa del promedio de la presión arterial sistólica (media 2,6 mmHg) medida en el último día del estudio. En este estudio, la incidencia de náuseas, dolor de cabeza, vómitos, mareos, dispepsia y fatiga fue mayor para la combinación que para la administración única de TSN.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de vareniclina en combinación con otras terapias distintas para la deshabituación tabáquica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas que indican que vareniclina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal (ver sección 5.1).

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vareniclina durante el embarazo (ver sección 5.1).

Lactancia

Se desconoce si vareniclina se excreta en la leche humana. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche. La decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar el tratamiento con vareniclina debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento con vareniclina para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos de los efectos de vareniclina sobre la fertilidad.

Los datos preclínicos han revelado que no existe riesgo para los humanos en base a los estudios de fertilidad estándar en machos y hembras de rata (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de vareniclina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Vareniclina puede producir mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento transitoria y, por tanto, puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Deberá indicarse a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria compleja o realicen actividades potencialmente peligrosas hasta que conozcan si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La deshabituación tabáquica, ya sea con o sin tratamiento, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han descrito disforia o depresión; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultades para concentrarse; inquietud; disminución en el ritmo cardíaco; aumento del apetito o aumento del peso corporal en pacientes que intentan dejar de fumar. No se ha intentado, ni en el diseño ni en el análisis de los estudios de vareniclina, diferenciar entre las reacciones adversas asociadas al tratamiento con el fármaco en estudio y las que están posiblemente asociadas a la retirada de nicotina. Las reacciones adversas al medicamento se basan en la evaluación de datos extraídos de estudios en fase II-III anteriores a la comercialización y se han actualizado tomando como base los datos agrupados de 18 estudios controlados con placebo anteriores y posteriores a la comercialización, en los que participaron aproximadamente 5.000 pacientes tratados con vareniclina.

En los pacientes tratados con la dosis recomendada de 1 mg dos veces al día tras un periodo de titulación inicial, el efecto adverso comunicado más frecuentemente fue náuseas (28,6%). En la mayoría de los casos las náuseas se produjeron de forma temprana en el periodo de tratamiento, tuvieron una intensidad de leve a moderada y raramente llevaron a retirada.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla a continuación, se listan todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que con placebo de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)). Los efectos adversos se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Nasofaringitis
Frecuentes	Bronquitis, sinusitis
Poco frecuentes	Infección fúngica, infección viral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Recuento disminuido de plaquetas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del peso corporal, disminución del apetito, aumento del apetito
Poco frecuentes	Hiperglucemia
Raras	Diabetes mellitus, polidipsia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	Ideación suicida, agresión, reacción de pánico, pensamiento anormal, inquietud, cambios de humor, depresión*, ansiedad*, alucinaciones*, libido aumentada, libido disminuida
Raras	Psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, disforia, bradifrenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Somnolencia, mareos, disgeusia
Poco frecuentes	Convulsiones, temblor, letargo, hipoestesia
Raras	Accidente cerebrovascular, hipertensión, disartria, coordinación anormal, hipogeusia, trastorno del ritmo circadiano del sueño
Frecuencia no conocida	Pérdida del conocimiento transitoria
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Conjuntivitis, dolor ocular
Raras	Escotoma, decoloración escleral, midriasis, fotofobia, miopía, aumento

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
	del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, frecuencia cardíaca aumentada
Raras	Fibrilación auricular, depresión del segmento ST del electrocardiograma, amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Aumento en presión arterial, acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos
Poco frecuentes	Inflamación de la vía respiratoria alta, congestión de las vías respiratorias, disfonía, rinitis alérgica, irritación de garganta, congestión de los senos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, rinorrea
Raras	Dolor laríngeo, ronquido
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor dental, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal
Poco frecuentes	Hematoquecia, gastritis, cambios en los hábitos intestinales, eructación, estomatitis aftosa, dolor gingival
Raras	Hematemesis, heces anormales, lengua saburral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Poco frecuentes	Eritema, acné, hiperhidrosis, sudores nocturnos
Raras	Reacciones cutáneas graves, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Poco frecuentes	Espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético
Raras	Rigidez de articulaciones, costocondritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Polaquiuria, nicturia
Raras	Glucosuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Menorragia
Raras	Secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor de pecho, fatiga
Poco frecuentes	Molestias de pecho, enfermedad de tipo gripal, pirexia, astenia, malestar
Raras	Sensación de frío, quiste
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Raras	Análisis de semen anormal, proteína C reactiva aumentada, calcio en sangre disminuido
* Frecuencias estimadas en un estudio post-comercialización, observacional de cohortes	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se describió ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

En caso de sobredosis, se deben instituir las medidas de apoyo estándares según las necesidades.

En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal se ha demostrado que vareniclina es dializable (ver sección 5.2). Sin embargo, no hay ninguna experiencia en diálisis después de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos del sistema nervioso central; Fármacos usados en desórdenes adictivos; Fármacos usados en la dependencia a nicotina, código ATC: N07BA03

Mecanismo de acción

Vareniclina, se une con una afinidad y selectividad alta a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$, donde actúa como un agonista parcial - un compuesto que tiene tanto actividad agonista, con menor eficacia intrínseca que la nicotina, y actividad antagonista en presencia de nicotina.

Los estudios electrofisiológicos *in vitro* y los estudios neuroquímicos *in vivo* han demostrado que vareniclina se une a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$ y estimula una actividad mediada por el receptor, pero a un nivel significativamente más bajo que la nicotina. La nicotina compite por el mismo punto de unión $\alpha 4\beta 2$ nAChR para el que vareniclina tiene mayor afinidad. Por tanto, vareniclina puede bloquear de forma efectiva la capacidad de la nicotina para activar totalmente los receptores $\alpha 4\beta 2$ y el sistema dopaminérgico mesolímbico, el mecanismo neuronal que sirve de base para el refuerzo y recompensa que se experimenta al fumar. Vareniclina es altamente selectivo y se une más potentemente al subtipo del receptor $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) que a otros receptores nicotínicos comunes ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3.400$ nM), o a los receptores no nicotínicos y transportadores ($K_i > 1$ μ M, excepto los receptores 5-HT₃: $K_i = 350$ nM).

Efectos farmacodinámicos

La eficacia de vareniclina en la deshabituación tabáquica es el resultado de la actividad agonista parcial de vareniclina sobre el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ donde su unión produce un efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansia de fumar y abstinencia (actividad agonista), a la vez que produce simultáneamente una reducción de los efectos gratificantes y de refuerzo del fumar al prevenir la unión de nicotina a los receptores $\alpha 4\beta 2$ (actividad antagonista).

Eficacia clínica y seguridad

Las terapias de deshabituación tabáquica tienen más posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que tienen asesoramiento y apoyo adicional.

La eficacia de vareniclina en la deshabituación tabáquica se demostró en 3 ensayos clínicos con fumadores crónicos de cigarrillos (≥ 10 cigarrillos al día). Dos mil seiscientos diecinueve (2619) pacientes recibieron 1

mg dos veces al día (BID) de vareniclina (titulados durante la primera semana), 669 pacientes recibieron 150 mg BID de bupropión (también titulados) y 684 pacientes recibieron placebo.

Estudios clínicos comparativos

Dos ensayos clínicos idénticos doble ciego compararon prospectivamente la eficacia de vareniclina (1 mg dos veces al día), bupropión de liberación prolongada (150 mg dos veces al día) y placebo en la deshabituación tabáquica. En estos estudios de 52 semanas de duración, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas.

La variable primaria de los dos estudios fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W-CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12, confirmado por el monóxido de carbono (CO). La variable primaria de vareniclina demostró superioridad estadística comparado con bupropión y placebo.

Tras la fase sin tratamiento de 40 semanas, una variable secundaria clave para ambos estudios fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) en la semana 52. AC se definió como la proporción de todos los sujetos tratados que no fumaron (ni siquiera una calada de un cigarrillo) desde la Semana 9 hasta la Semana 52 y que no tuvieron una medida de CO exhalado de >10 ppm.

Los índices de 4W-CQR (semanas 9 hasta 12), y AC (semanas 9 hasta 52) de los estudios 1 y 2 se incluyen en la siguiente tabla:

	Estudio 1 (n = 1022)		Estudio 2 (n = 1023)	
	4W CQR	AC sem. 9-52	4W CQR	AC sem. 9-52
Vareniclina	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropión	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
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 bupropión	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Los efectos de ansia de fumar, retirada y refuerzo de fumar notificados por los pacientes

En los dos Estudios 1 y 2 durante el tratamiento activo, los síntomas del ansia de fumar y la retirada fueron significativamente reducidos en los pacientes aleatorizados a vareniclina comparado con placebo. Además, vareniclina redujo significativamente los efectos de refuerzo del fumar, que pueden perpetuar el comportamiento de fumar en pacientes que fuman durante el tratamiento, comparado con placebo. No se midieron los efectos de vareniclina sobre el ansia de fumar, retirada y reforzamiento de fumar durante la fase de seguimiento a largo plazo sin tratamiento.

Estudio del mantenimiento de la abstinencia

El tercer estudio valoró el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con vareniclina en el mantenimiento de abstinencia. Los pacientes en este estudio (n=1.927) recibieron vareniclina 1 mg dos veces al día durante un periodo de 12 semanas sin enmascaramiento. Los pacientes que dejaron de fumar antes de la Semana 12 después fueron aleatorizados para recibir o bien vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas para una duración total de estudio de 52 semanas.

La variable primaria del estudio fue el índice de abstinencia continua confirmada por CO desde la semana 13 hasta la semana 24 en la fase doble ciego de tratamiento. Una variable secundaria clave fue el índice de abstinencia continua (AC) de la semana 13 hasta la semana 52.

Este estudio demostró el beneficio de un tratamiento adicional de 12 semanas con vareniclina 1 mg dos veces al día para el mantenimiento de la deshabituación tabáquica comparado con placebo; la superioridad frente a placebo en AC se mantuvo hasta la semana 52. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con Vareniclina frente a placebo

	Vareniclina n=602	Placebo n=604	Diferencia (95% IC)	Odds Ratio (95% IC)
AC* semana 13-24	70,6%*	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
AC* semana 13-52	44,0%**	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Actualmente se dispone de una experiencia clínica limitada del uso de vareniclina en personas de raza negra para determinar su eficacia clínica.

Fecha para dejar de fumar flexible entre las semanas 1 y 5

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de vareniclina en fumadores que tuvieron flexibilidad para dejar de fumar entre las semanas 1 y 5 de tratamiento. En este estudio de 24 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas seguido de una fase de seguimiento sin tratamiento de 12 semanas. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas (semana 9-12) fue de 53,9% y 19,4% con vareniclina y placebo, respectivamente (diferencia=34,5%, 95% IC: 27,0%; 42,0%) y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-24 fue del 35,2% (vareniclina) vs 12,7% (placebo) (diferencia=22,5%, 95% IC: 15,8%; 29,1%). A los pacientes que no deseaban o no eran capaces de establecer una fecha para dejar de fumar entre las semanas 1 a 2, se les puede ofrecer que inicien el tratamiento y que posteriormente escojan su propia fecha para dejar de fumar en las 5 primeras semanas.

Estudio en sujetos sometidos a un nuevo tratamiento con vareniclina

Vareniclina se evaluó en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 494 pacientes que habían realizado un intento anterior por dejar de fumar con vareniclina y no lo consiguieron o sufrieron una recaída después del tratamiento. No se incluyó a los sujetos que presentaron un acontecimiento adverso de interés durante el tratamiento anterior. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir 1 mg de vareniclina dos veces al día (n = 249) o placebo (n = 245) durante 12 semanas de tratamiento, y se les sometió a un seguimiento de hasta 40 semanas después del tratamiento. Los pacientes incluidos en este estudio habían tomado vareniclina en un intento por dejar de fumar en el pasado (durante un periodo total de tratamiento de dos semanas como mínimo) al menos tres meses antes de la incorporación al estudio, y llevaban fumando al menos cuatro semanas.

Los pacientes tratados con vareniclina tuvieron una tasa de abstinencia confirmada por CO superior desde la semana 9 hasta la 12 y desde la semana 9 hasta la 52 en comparación con los sujetos tratados con placebo. Los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con vareniclina frente a placebo

	Vareniclina n = 249	Placebo n = 245	Odds ratio (IC 95%), valor p
AC* sem. 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p < 0,0001
AC* sem. 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p < 0,0001

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

Estrategia gradual hacia el abandono del tabaco

Se ha evaluado vareniclina en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en 1.510 sujetos que no podían o no estaban dispuestos a dejar de fumar en un plazo de cuatro semanas, pero que estaban dispuestos a reducir gradualmente el consumo de tabaco durante un periodo de 12 semanas antes de dejarlo. Se aleatorizó a los sujetos para recibir 1 mg de vareniclina dos veces al día (n = 760) o placebo (n = 750) durante 24 semanas, y se les realizó un seguimiento posterior al tratamiento hasta la semana 52. Se indicó a los sujetos que debían reducir el número de cigarrillos fumados como mínimo en un 50% en las cuatro primeras semanas de tratamiento y, a continuación, reducirlo en otro 50%

desde la semana cuatro hasta la semana ocho de tratamiento, con el objetivo de alcanzar la abstinencia completa a las 12 semanas. Tras la fase de reducción inicial de 12 semanas, los sujetos continuaron el tratamiento durante otras 12 semanas. Los sujetos tratados con vareniclina tuvieron una Tasa de Abstinencia Continua significativamente superior a la de los sujetos tratados con placebo; los resultados principales se resumen en la siguiente tabla:

Tasas de Abstinencia Continua en sujetos tratados con vareniclina frente a placebo

	Vareniclina n = 760	Placebo n = 750	Odds ratio (IC 95%), valor p
AC* sem. 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p < 0,0001
AC* sem. 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p < 0,0001

*AC: Tasa de Abstinencia Continua

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

Pacientes con enfermedad cardiovascular

Se ha evaluado vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con enfermedad cardiovascular estable (distinta, o añadida a, hipertensión) que habían sido diagnosticados durante más de 2 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1 mg de vareniclina dos veces al día (n=353) o placebo (n=350) durante 12 semanas y posteriormente fueron controlados durante las 40 semanas posteriores al tratamiento. El Índice de Abandono (CQR) a las 4 semanas fue de 47,3% y 14,3% con vareniclina y placebo, respectivamente y la Abstinencia Continua (AC) en las semana 9-52 fue del 19,8% (vareniclina) vs 7,4% (placebo).

Las muertes y acontecimientos cardiovasculares graves fueron adjudicados por un comité ciego. Los siguientes acontecimientos adjudicados se produjeron con una frecuencia $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento durante la terapia (o en el periodo de 30 días tras el tratamiento): infarto de miocardio no mortal (1,1% frente a 0,3% con vareniclina y placebo, respectivamente), y hospitalización por angina de pecho (0,6% frente a 1,1%). Durante el seguimiento sin tratamiento hasta la semana 52, se incluyeron entre los acontecimientos adjudicados la necesidad de revascularización coronaria (2,0% frente a 0,6%), hospitalización por angina de pecho (1,7% frente a 1,1%), y nuevo diagnóstico de enfermedad vascular periférica (EVP) o admisión por un procedimiento de EVP (1,4% frente a 0,6%). Algunos de los pacientes que requirieron revascularización coronaria se sometieron al procedimiento como parte del tratamiento del infarto de miocardio no mortal y de la hospitalización por angina. Se produjo muerte cerebrovascular en un 0,3% de los pacientes del grupo de vareniclina y en un 0,6% de los pacientes del grupo placebo durante el periodo de 52 semanas del estudio.

Un metanálisis de 15 ensayos clínicos de ≥ 12 semanas de duración del tratamiento, incluyendo 7.002 pacientes (4.190 con vareniclina, 2.812 con placebo), se llevó a cabo para evaluar sistemáticamente la seguridad cardiovascular de vareniclina. El estudio en pacientes con una enfermedad cardiovascular estable descrito anteriormente se incluyó en el metanálisis.

El análisis de la seguridad cardiovascular clave incluía la aparición y la distribución temporal de una variable compuesta de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definidos como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Estos acontecimientos incluidos en la variable fueron asignados por un comité independiente y ciego. En general, se produjo un pequeño número de MACE durante el tratamiento en los ensayos incluidos en el metanálisis (vareniclina 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Además, se produjo un número pequeño de MACE en un plazo de 30 días después del tratamiento (vareniclina 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

El metanálisis mostró que la exposición a vareniclina ocasionó un cociente de riesgo (HR) de MACE de 2,83 (intervalo de confianza de 95% desde 0,76 hasta 10,55, p=0,12) para los pacientes durante el tratamiento y 1,95 (intervalo de confianza de 95% desde 0,79 hasta 4,82, p=0,15) para los pacientes durante

un plazo de 30 días después del tratamiento. Estos datos equivalen a un aumento estimado de 6,5 acontecimientos MACE y 6,3 acontecimientos MACE por 1.000 pacientes-año de exposición. El cociente de riesgo (HR) de MACE fue superior en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular adicionales aparte del tabaquismo en comparación con los pacientes sin ningún factor de riesgo cardiovascular aparte del tabaquismo. Hubo tasas similares de mortalidad por todas las causas (vareniclina 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) y mortalidad por causa cardiovascular (vareniclina 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) en los grupos de vareniclina en comparación con los grupos de placebo del metanálisis.

Estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico

La seguridad cardiovascular de vareniclina se evaluó en el estudio en pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (estudio original; ver sección 5.1 - *Seguridad neuropsiquiátrica*) y en su fase de extensión sin tratamiento, el estudio de evaluación de la seguridad cardiovascular, que incluyó a 4.595 de los 6.293 pacientes que completaron el estudio original (N = 8.058) y se les sometió a un seguimiento hasta la semana 52. De todos los pacientes tratados en el estudio original, 1.749 (21,7%) tuvieron un riesgo cardiovascular medio y 644 (8,0%) tuvieron un riesgo cardiovascular alto, según la puntuación de Framingham.

La variable cardiovascular principal fue el tiempo hasta la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (MACE), definido como muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal durante el tratamiento. Las muertes y acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité independiente y ciego.

La siguiente tabla muestra la incidencia de MACE y los cocientes de riesgo vs placebo para todos los grupos de tratamiento durante el tratamiento, y los valores acumulados para el tratamiento más un periodo de 30 días y hasta el final del estudio.

	Vareniclina N = 2.016	Bupropión N = 2.006	TSN N = 2.022	Placebo N = 2.014
<i>Durante el tratamiento</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Hazard ratio (Cociente de riesgo) (95% CI) vs placebo	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Durante el tratamiento más un periodo de 30 días</i>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Hazard ratio (Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<i>Hasta el final del estudio</i>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Hazard ratio (Cociente de riesgo) (95% IC) vs placebo	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

El uso de vareniclina, bupropión y TSN no se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares en los fumadores tratados durante un periodo de hasta 12 semanas y sometidos a un seguimiento de hasta 1 año en comparación con placebo, aunque debido al número relativamente bajo de acontecimientos en general, no se puede descartar por completo una asociación.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada

Se demostró la seguridad y eficacia de vareniclina (1 mg dos veces al día) para la deshabituación tabáquica en pacientes con EPOC de leve a moderada en un ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. En este estudio de 52 semanas, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de una fase sin tratamiento de 40 semanas. La variable primaria de este estudio fue el índice de abandono continuo de 4 semanas (4W CQR) desde la semana 9 hasta la semana 12 y una variable secundaria clave fue el Índice de Abstinencia Continua (AC) desde la semana 9 hasta la semana 52. El perfil de seguridad de vareniclina fue comparable al notificado en otros ensayos clínicos en población general, incluyendo la seguridad pulmonar.

En la tabla siguiente se muestran los resultados del 4W CQR (desde la semana 9 a la 12) y la tasa de AC (desde la semana 9 hasta la 52):

	4W CQR	AC Sem. 9-52
Vareniclina, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (vareniclina vs Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Estudio en sujetos con historia clínica de trastorno depresivo mayor

Se confirmó la eficacia de vareniclina en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 525 sujetos con antecedentes de trastorno depresivo mayor en los dos últimos años o que se mantenían estables bajo tratamiento. Las tasas de abstinencia en esta población fueron similares a las registradas en la población general. La tasa de abstinencia continua entre las semanas 9 y 12 fue del 35,9% en el grupo que recibió vareniclina frente al 15,6 % en el grupo placebo (Odds Ratio 3,35 (95% IC 2,16; 5,21)) y entre las semanas 9 y 52 fue del 20,3% frente al 10,4% respectivamente (Odds Ratio 2,36 (95% IC 1,40; 3,98)).

Los acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) en los sujetos que tomaron vareniclina fueron las náuseas (27,0% frente al 10,4% con el placebo), cefalea (16,8% frente al 11,2%), sueños anormales (11,3% frente al 8,2%), insomnio (10,9% frente al 4,8%) e irritabilidad (10,9% frente al 8,2%). Las escalas psiquiátricas no mostraron ninguna diferencia entre el grupo que recibió vareniclina y el que recibió placebo, ni ningún empeoramiento global de la depresión, u otros síntomas psiquiátricos durante el estudio, en ninguno de los grupos de tratamiento.

Estudio en sujetos con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de vareniclina en un estudio doble ciego en 128 fumadores con esquizofrenia estable o trastorno esquizoafectivo, que recibían medicación antipsicótica, que fueron aleatorizados para recibir 2:1 vareniclina (1 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas con una fase de seguimiento de 12-semanas sin medicación.

Los efectos adversos más frecuentes en los sujetos que recibían vareniclina fueron náuseas (23,8% vs. 14,0% con placebo), cefalea (10,7% vs. 18,6% con placebo) y vómitos (10,7% vs. 9,3% con placebo). Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos notificados, el insomnio era el único que se notificó en ambos grupos de tratamiento en $\geq 5\%$ de los sujetos con una incidencia mayor en el grupo de vareniclina que en el grupo de placebo (9,5% vs. 4,7%).

En general, no hubo empeoramiento de la esquizofrenia en ninguno de los grupos de tratamiento determinado por las escalas psiquiátricas y no se produjeron cambios generales en los signos extra-piramidales. Una mayor proporción de sujetos notificó ideación o comportamiento suicida antes de la inclusión en estudio (antecedentes) y al final del periodo de tratamiento (en Días 33 a 85 tras la última dosis del tratamiento) en el grupo de vareniclina comparado con el grupo de placebo. Durante el periodo de tratamiento, la incidencia de acontecimientos relacionados con suicidio fue similar entre los sujetos del grupo tratado con vareniclina y los sujetos del grupo tratado con placebo (11 vs. 9,3 %, respectivamente). El porcentaje de sujetos con acontecimientos relacionados con suicidio durante la fase de tratamiento comparado con la fase post-tratamiento fue similar en el grupo de vareniclina, mientras que en el grupo de

placebo el porcentaje fue menor en la fase post-tratamiento. Aunque no hubo suicidios, si se produjo un intento de suicidio en un sujeto tratado con vareniclina cuyos antecedentes incluían varios intentos similares. Los datos de este único estudio de deshabituación tabáquica son limitados y no son suficientes para extraer conclusiones definitivas respecto a la seguridad en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Estudio de seguridad neuropsiquiátrica en sujetos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico:

Se evaluó la vareniclina en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y con placebo que incluyó a sujetos con antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte psiquiátrica, N = 4.074) y sujetos sin antecedentes de trastorno psiquiátrico (cohorte no psiquiátrica, N = 3.984). Sujetos entre 18 y 75 años de edad que fumaban 10 o más cigarrillos al día se aleatorizaron en una proporción 1:1:1:1 para recibir tratamiento con 1 mg de vareniclina dos veces al día, 150 mg de bupropión de liberación prolongada dos veces al día, terapia sustitutiva con nicotina en parches (TSN) con 21 mg / día y reducción progresiva o placebo durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, seguidas por otras 12 semanas postratamiento.

La variable primaria de seguridad fue una combinación de los siguientes acontecimientos adversos neuropsiquiátricos (NPS): manifestaciones de ansiedad graves, depresión, sensación anormal, u hostilidad o manifestaciones de agitación moderadas o graves, agresividad, trastorno delirante, alucinaciones, ideación homicida, manía, pánico, paranoia, psicosis, ideación suicida, comportamiento suicida o suicidio consumado.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte no psiquiátrica**.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte no psiquiátrica N = 3.984			
	Vareniclina	Bupropión	TSN	Placebo
Número de pacientes tratados	990	989	1.006	999
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AA, acontecimiento adverso; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Los índices de los eventos según la variable compuesta fueron bajos en todos los grupos de tratamiento y fueron similares o inferiores para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. El uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte no psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % fueron menores que cero o incluyeron el cero).

El porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) fue similar entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento y en el seguimiento sin tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

	Cohorte no psiquiátrica N = 3.984			
	Vareniclina N = 990 n (%)	Bupropión N = 989 n (%)	TSN N = 1.006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Durante el tratamiento				
Número evaluado	988	983	996	995
Comportamiento o ideación suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamiento suicida	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideación suicida	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Durante el seguimiento				
Número evaluado	807	816	800	805
Comportamiento o ideación suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamiento suicida	0	1 (0,1)	0	0
Ideación suicida	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo un suicidio consumado, que se produjo durante el tratamiento en un sujeto de la cohorte no psiquiátrica tratado con placebo.

La siguiente tabla muestra los índices de la variable primaria compuesta de los acontecimientos adversos NPS por grupo de tratamiento y las diferencias de riesgo (DR) (IC 95 %) frente a placebo en la **cohorte psiquiátrica**. También se muestran los componentes individuales de la variable.

Además, la tabla muestra el conjunto de la variable compuesta de los acontecimientos adversos (AA) NPS de intensidad grave:

	Cohorte psiquiátrica N = 4.074			
	Vareniclina	Bupropión	TSN	Placebo
Número de pacientes tratados	1.026	1.017	1.016	1.015
Variable primaria compuesta de los AA NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
Componentes de la variable primaria de los AA NPS n (%):				
Ansiedad ^a	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depresión ^a	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Sensación anormal ^a	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Hostilidad ^a	0	0	0	0
Agitación ^b	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agresión ^b	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)

	Cohorte psiquiátrica N = 4.074			
	Vareniclina	Bupropión	TSN	Placebo
Trastornos delirantes ^b	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Alucinaciones ^b	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideación homicida ^b	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Manía ^b	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pánico ^b	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia ^b	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Psicosis ^b	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamiento suicida ^b	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Ideación suicida ^b	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicidio consumado ^b			0	0
Variable primaria compuesta de los AA NPS de intensidad grave n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AA, acontecimiento adverso; ^agrado = AA de intensidad grave; ^bgrado = AA de intensidad moderada y grave; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Hubo más eventos notificados en pacientes de la cohorte psiquiátrica en cada grupo de tratamiento comparado con la cohorte no psiquiátrica, y la incidencia de eventos según la variable compuesta fue mayor para cada uno de los tratamientos activos en comparación con el placebo. Sin embargo, el uso de vareniclina, bupropión y la TSN en la cohorte psiquiátrica no se asoció con un mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS según la variable primaria compuesta comparado con el placebo (los IC 95 % incluyeron el cero).

En la cohorte psiquiátrica, el porcentaje de sujetos con ideación o comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS) fue similar entre los grupos de vareniclina y placebo durante el tratamiento y en el seguimiento sin tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

	Cohorte psiquiátrica N = 4.074			
	Vareniclina N = 1.026 n (%)	Bupropión N = 1.017 n (%)	TSN N = 1.016 n (%)	Placebo N = 1.015 n (%)
Durante el tratamiento				
Número evaluado	1.017	1.012	1.006	1.006
Comportamiento o ideación suicida	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportamiento suicida	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Ideación suicida	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Durante el seguimiento				
Número evaluado	833	836	824	791
Comportamiento o ideación suicida	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportamiento suicida	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideación suicida	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

No se notificó ningún suicidio consumado en la cohorte psiquiátrica.

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en sujetos tratados con vareniclina en este estudio fueron similares a los observados en los estudios previos a la comercialización.

En ambas cohortes, los sujetos tratados con vareniclina mostraron una superioridad estadística de abstinencia confirmada por CO desde la semana 9 hasta la semana 12 y desde la semana 9 hasta la semana 24 comparado con sujetos tratados con bupropión, parches de nicotina y placebo (ver siguiente tabla).

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

	Cohorte no psiquiátrica	Cohorte psiquiátrica
AC 9-12 n/N (%)		
Vareniclina	382/1.005 (38,0 %)	301/1.032 (29,2 %)
Bupropión	261/1.001 (26,1 %)	199/1.033 (19,3 %)
TSN	267/1.013 (26,4 %)	209/1.025 (20,4 %)
Placebo	138/1.009 (13,7 %)	117/1.026 (11,4 %)
Comparaciones entre tratamientos: Odds ratio (IC 95 %), valor p		
Vareniclina vs Placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropión vs Placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
TSN vs Placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniclina vs Bupropión	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniclina vs TSN	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
AC 9-24 n/N (%)		
Vareniclina	256/1.005 (25,5 %)	189/1.032 (18,3 %)
Bupropión	188/1.001 (18,8 %)	142/1.033 (13,7 %)
TSN	187/1.013 (18,5 %)	133/1.025 (13,0 %)
Placebo	106/1.009 (10,5 %)	85/1.026 (8,3 %)
Comparaciones entre tratamientos: Odds ratio (IC 95 %), valor p		
Vareniclina vs Placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropión vs Placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
TSN vs Placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniclina vs Bupropión	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniclina vs TSN	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

AC = índice de abstinencia continua; IC = intervalo de confianza; TSN = terapia sustitutiva con nicotina en parches

Metanálisis y estudios observacionales de seguridad neuropsiquiátrica:

Los análisis de los datos de ensayos clínicos no han mostrado evidencias de un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves con vareniclina en comparación con placebo. Además, los estudios observacionales independientes no han respaldado un mayor riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes a los que se les prescribió terapia sustitutiva con nicotina (TSN) o bupropión.

Interrupción de tratamiento

La tasa de interrupción de tratamiento por las reacciones adversas fue el 11,4% para vareniclina comparado con el 9,7% para placebo. En este grupo, las tasas de interrupción de tratamiento para las reacciones más frecuentes en los pacientes tratados con vareniclina fueron tal y como se enumeran a continuación: náuseas (2,7% frente a 0,6% para placebo), cefalea (0,6% frente a 1,0% para placebo), insomnio (1,3% frente a 1,2% para placebo) y sueños anormales (0,2% frente a 0,2% para placebo).

Análisis de ensayos clínicos:

Se realizó un metanálisis de 5 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, incluyendo 1.907 pacientes (1.130 con vareniclina, 777 con placebo), para evaluar la ideación y el comportamiento suicida según la escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio (C-SSRS). Este metanálisis incluía un ensayo (N = 127) en pacientes con antecedentes de esquizofrenia o trastornos

esquizoafectivos, y otro ensayo (N = 525) en pacientes con antecedentes de depresión. Los resultados no mostraron ningún aumento en la incidencia de ideación y/o comportamiento suicida en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, tal como se puede observar en la siguiente tabla. De los 55 pacientes que comunicaron ideación o comportamiento suicida, 48 (24 con vareniclina, 24 con placebo) procedían de dos ensayos que incluían pacientes con antecedentes de esquizofrenia/trastornos esquizoafectivos, o de depresión. Pocos pacientes comunicaron estos acontecimientos en los otros tres ensayos (4 con vareniclina, 3 con placebo).

Número de pacientes y cociente de riesgo para ideación y/o comportamiento suicida comunicado respecto a C-SSRS a partir de un metanálisis de 5 ensayos clínicos que comparaban vareniclina y placebo:

	Vareniclina (N = 1.130)	Placebo (N = 777)
Pacientes con ideación y/o comportamiento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Años-paciente de exposición	325	217
Cociente de riesgo # (RR; IC 95%)	0,79 (0,46; 1,36)	

* De estos, un paciente de cada grupo de tratamiento comunicó comportamiento suicida

** Pacientes con acontecimientos hasta 30 días después del tratamiento; % no ponderado por el estudio

RR de las tasas de incidencia por 100 años-paciente

Se realizó un metanálisis de 18 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina. Estos ensayos incluían los 5 ensayos descritos anteriormente que utilizaban la escala C-SSRS, y un total de 8.521 pacientes (5.072 con vareniclina, 3.449 con placebo), algunos de los cuales sufrían trastornos psiquiátricos. Los resultados mostraron una incidencia similar de los efectos adversos neuropsiquiátricos combinados, aparte de los trastornos del sueño, en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo, con un cociente de riesgo (RR) de 1,01 (IC 95%: 0,89; 1,15). Los datos agrupados procedentes de estos 18 ensayos muestran una tasa de incidencia similar de las diferentes categorías de acontecimientos psiquiátricos en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La siguiente tabla describe las categorías notificadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) de acontecimientos adversos relativos a la seguridad psiquiátrica aparte de los trastornos y las alteraciones del sueño.

Acontecimientos adversos psiquiátricos que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes según los datos agrupados de 18 ensayos clínicos:

	Vareniclina (N = 5.072)	Placebo (N = 3.449)
Trastornos y síntomas de ansiedad	253 (5,0)	206 (6,0)
Trastornos y alteraciones por estado de ánimo deprimido	179 (3,5)	108 (3,1)
Trastornos y alteraciones del estado de ánimo NCOC*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCOC = No clasificados bajo otro concepto

Los recuentos (porcentajes) corresponden al número de pacientes que han comunicado el acontecimiento.

Estudios observacionales

Cuatro estudios observacionales, cada uno de ellos con un número de 10.000 a 30.000 usuarios de vareniclina en los análisis ajustados, compararon el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos graves, incluida la hospitalización neuropsiquiátrica y la autoagresión tanto mortal como no mortal, en pacientes tratados con vareniclina respecto a pacientes a los que se había prescrito TSN o bupropión. Todos los estudios fueron estudios retrospectivos de cohortes donde se incluían pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos. Todos los estudios empleaban métodos estadísticos para controlar los factores de confusión, incluida la prescripción preferencial de vareniclina a pacientes más sanos, aunque existe la posibilidad de confusión residual.

Dos de los estudios no detectaron ninguna diferencia en el riesgo de hospitalización neuropsiquiátrica entre los usuarios de vareniclina y los de parches de nicotina (cociente de riesgo [HR] de 1,14; intervalo de

confianza [IC] del 95%: 0,56; 2,34 en el primer estudio y 0,76; IC 95%: 0,40; 1,46 en el segundo estudio). La capacidad para detectar diferencias en estos dos estudios era limitada. El tercer estudio no notificó ninguna diferencia en el riesgo de acontecimientos adversos psiquiátricos diagnosticados durante una visita al servicio de urgencias o un ingreso en el hospital entre los usuarios de vareniclina y los de bupropión (HR 0,85; IC 95%: 0,55; 1,30). Según los informes poscomercialización, el bupropión podría estar asociado con efectos adversos neuropsiquiátricos.

El cuarto estudio no demostró ninguna evidencia de mayor riesgo de autoagresión tanto mortal como no mortal (HR de 0,88; IC 95%: 0,52; 1,49) en pacientes a los que se recetó vareniclina en comparación con los pacientes a los que se recetó TSN. La incidencia de suicidio detectado fue rara durante los tres meses después de que los pacientes iniciaran cualquier tratamiento con fármacos (dos casos en 31.260 usuarios de vareniclina y seis casos en 81.545 usuarios de TSN).

Estudio de cohortes de mujeres embarazadas

Un estudio de cohortes poblacional comparó recién nacidos expuestos a vareniclina en el útero (N = 335) con recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo (N = 78.412) y recién nacidos de madres no fumadoras (N = 806.438). En este estudio, los recién nacidos expuestos a vareniclina en el útero en comparación con los recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo tuvieron tasas más bajas de malformaciones congénitas (3,6% vs 4,3%), muerte fetal (0,3% vs 0,5%), parto prematuro (7,5% vs 7,9%), tamaño pequeño para la edad gestacional (12,5% vs 17,1%) y ruptura prematura de membranas (3,6% vs 5,4%).

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de vareniclina se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en 312 pacientes de 12 a 19 años, que fumaban un promedio de al menos 5 cigarrillos al día durante los 30 días anteriores a la inclusión, y que tuvieron una puntuación de al menos 4 en el test de Fagerström de dependencia de la nicotina. Los pacientes fueron estratificados por edad (12-16 años y 17-19 años) y por peso corporal (≤ 55 kg y > 55 kg). Después de una titulación de dos semanas, los pacientes aleatorizados a vareniclina con un peso corporal > 55 kg recibieron 1 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis baja), mientras que los pacientes con un peso corporal ≤ 55 kg recibieron 0,5 mg dos veces al día (grupo de dosis alta) o 0,5 mg una vez al día (grupo de dosis baja). Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas, seguido de un período sin tratamiento de 40 semanas, junto con asesoramiento apropiado para su edad durante todo el estudio.

La siguiente tabla del estudio pediátrico anterior muestra una comparación de las tasas de abstinencia continua (AC) de las semanas 9 a 12, confirmadas con la prueba de cotinina en orina, para el conjunto completo de análisis de la población general del estudio y la población de 12 a 17 años.

Tasas de AC 9-12 (%)	General n/N (%)	12 a 17 años n/N (%)
Dosis alta de vareniclina	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Dosis baja de vareniclina	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Comparaciones entre tratamientos	Odds ratio en las tasas de AC 9-12 (IC 95 %) [valor p]	
Dosis alta de vareniclina vs. placebo	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Dosis baja de vareniclina vs. placebo	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

* Este valor p no se considera estadísticamente significativo. Las pruebas estadísticas preespecificadas dejaron de realizarse después de que la comparación del tratamiento con dosis altas de vareniclina vs placebo en el estudio general no alcanzara significación estadística.

IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos aleatorizados; n = número de sujetos que, en cada visita de las semanas 9 a 12 (inclusive), notificaron que no fumaban ni usaban otros productos con nicotina desde la última visita del estudio/último contacto (en el inventario de uso de nicotina) y para los que en todas estas visitas se confirmó que habían dejado de fumar según la prueba de cotinina en orina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de vareniclina ocurren generalmente a las 3-4 horas después de la administración. Después de la administración de dosis múltiples orales a voluntarios sanos, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario a los 4 días. La absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis.

Distribución

Vareniclina se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro. El volumen aparente de distribución llega a los 415 litros (% CV = 50) en estado estacionario. La unión de vareniclina a proteína plasmática es baja ($\leq 20\%$) e independiente tanto de la edad como de la función renal. En roedores, vareniclina atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

Biotransformación

Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos. Los metabolitos menores en orina incluyen N-carbamoylglucuronido de vareniclina e hidroxivareniclina. En circulación, vareniclina supone un 91% de los productos relacionados. Los metabolitos circulantes menores incluyen N-carbamoylglucuronido de vareniclina y n-glucosilvareniclina.

Los estudios *in vitro* demuestran que vareniclina no inhibe las enzimas del citocromo P450 ($IC_{50} > 6.400$ ng/ml). Las enzimas P450 estudiadas fueron: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5. En hepatocitos humanos *in vitro*, vareniclina ha demostrado no inducir la actividad de los enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. Por tanto, es poco probable que vareniclina modifique la farmacocinética de aquellos compuestos que se metabolizan principalmente a través de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La semivida de eliminación de vareniclina es de aproximadamente 24 horas. La eliminación renal de vareniclina se produce principalmente por la filtración glomerular junto con secreción tubular activa a través del transportador catiónico orgánico, OCT2 (ver sección 4.5).

Linealidad/No linealidad

Vareniclina exhibe una cinética lineal cuando se administra como dosis única (0,1 a 3 mg) o repetida (1 a 3 mg/día).

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vareniclina debidas a la edad, raza, sexo, condición de fumador, o uso de medicamentos concomitantes, tal y como se demuestra en los estudios farmacocinéticos específicos y en los análisis farmacocinéticos en poblaciones.

Insuficiencia hepática

Debido a la ausencia de metabolismo hepático significativo, la farmacocinética de vareniclina no debe estar afectada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de vareniclina se mantuvo inalterada en los sujetos con insuficiencia renal leve (eliminación creatinina estimada > 50 ml/min y ≤ 80 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (eliminación creatinina estimada ≥ 30 ml/min y ≤ 50 ml/min), la exposición a vareniclina aumentó 1,5 veces comparada con los sujetos con una función renal normal (eliminación creatinina estimada > 80 ml/min). En los sujetos con insuficiencia renal grave (eliminación creatinina estimada < 30 ml/min), la exposición de vareniclina aumentó 2,1 veces. En los sujetos con enfermedad renal de estadio terminal (ESRD), vareniclina fue eliminado eficazmente mediante hemodiálisis (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de vareniclina en pacientes ancianos con función renal normal (65-75 años) es similar a la de adultos más jóvenes (ver sección 4.2). Para pacientes con la función renal reducida ver sección 4.2.

Población pediátrica

Se han estudiado dosis únicas y múltiples de vareniclina, que eran dosis aproximadamente proporcionales en el rango de dosis estudiado entre 0,5 a 2 mg al día, en pacientes pediátricos de 12 a 17 años (inclusive). Se evaluó la exposición sistémica en el estado estacionario en pacientes adolescentes con un peso corporal > 55 kg, mediante el AUC(0-24), que era comparable al observado con las mismas dosis en población adulta. Cuando se administró 0,5 mg dos veces al día la exposición a vareniclina en estado estacionario era, en promedio, superior (en apropiadamente un 40%) en pacientes adolescentes con un peso corporal ≤ 55 en comparación a la observada en población adulta. No se recomienda el uso de vareniclina en pacientes pediátricos porque no se ha demostrado su eficacia en esta población (ver secciones 4.2 y 5.1).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario. En ratas macho tratadas durante 2 años con vareniclina, hubo un aumento en la incidencia de hibernomas (tumor de grasa parda) relacionado con la dosis. En las camadas de ratas preñadas que recibieron vareniclina hubo una reducción de la fertilidad y aumentos en la respuesta por sobresalto auditivo (ver sección 4.6). Estos efectos se observaron solo a niveles de exposición considerados como un exceso suficiente de la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Los datos preclínicos indican que vareniclina tiene propiedades de refuerzo aunque con menor potencia que la nicotina. En los estudios clínicos en humanos, vareniclina evidenció un bajo potencial de abuso.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio (E470b)
Galato de propilo (E310)
Ácido cítrico

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Dióxido de Titanio (E171)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

32 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVdC//Al en un envase que contiene 28, 56, 112, 140 o 168 comprimidos recubiertos con película o blíster perforado unidosis de PVC/PE/PVdC//Al en un envase conteniendo 28, 56 o 112 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno, que contiene 56 comprimidos recubiertos con película de 1 mg.

Puede que solamente esten comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Byteqi 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG -- 89535.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.