

Vareniclina

Principio activo.....	Vareniclina
Nombre comercial.....	Champix®
Presentación-PVP.....	0,5 mg 11 Comp + 1 mg 14 Comp 54,64€ 1 mg 28 Comp Recu. Peli..... 61,18€ 0,5 mg 56 Comp Recu. Peli..... 122,39€ 1 mg 56 Comp Recu. Peli..... 122,39€
Grupo terapéutico ATC.....	N07BA.Fármaco usado en la dependencia del tabaco Agonista parcial de receptores tipo nicotínicos
Laboratorio fabricante.....	Pfizer
Fecha de comercialización.....	Enero 2007
Condiciones de dispensación.....	Receta médica. No financiado

Evaluación.....	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles
Fecha evaluación.....	Octubre 2007

1 Descripción

Vareniclina (VAR) es un medicamento usado en la dependencia tabáquica que actúa sobre los receptores nicotínicos tipo $\alpha 4\beta 2$ compitiendo con la nicotina y comportándose como un **agonista parcial** selectivo: agonista parcial porque en ausencia de nicotina se comporta como agonista pero con menor eficacia intrínseca y en su presencia ejerce efecto antagonista; y

selectivo por tener mayor afinidad por estos receptores en relación con otros subtipos de receptores nicotínicos de la acetilcolina.

Su biodisponibilidad oral no se ve afectada por la comida, presentando una absorción prácticamente completa, con una unión a proteínas plasmáticas baja ($\leq 20\%$) y un volumen de distribución de 450 litros, distribuyéndose a

los tejidos incluyendo el cerebro. Presenta una vida media de aproximadamente 24 horas. Su metabolismo es mínimo, excretándose en más de un 90% inalterado por los riñones.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas en los ensayos clínicos con VAR fueron: náuseas, dolor de cabeza, insomnio y sueños anormales.

2 Indicaciones autorizadas

- Vareniclina está indicada en adultos para dejar de fumar.

3 Posología y forma de administración

- Vareniclina se administra por vía oral. La dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día después de la siguiente titulación:

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 tratamiento se debe iniciar una o dos semanas antes de la fecha de abandono del tabaco. En los pacientes que no toleren los efectos adversos, se debe reducir la dosis de manera temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

La duración del tratamiento será de 12

semanas. Se puede considerar un tratamiento adicional de 12 semanas a dosis completa, en el caso de conseguir el abandono del tabaco. Teniendo en cuenta que el mayor riesgo de recaída se produce inmediatamente después de dejar el tratamiento, se recomienda una disminución progresiva de la dosis en

pacientes con riesgo elevado de recaída.

No se dispone de datos de eficacia de tratamientos adicionales de 12 semanas en los pacientes que no consiguen dejar el tabaco durante la terapia inicial o con recaídas después del tratamiento.

4 Datos de eficacia en los ensayos clínicos realizados

1- Estudios de eficacia.

■ **Estudio 028 e 36** : ensayos de fase III, con igual diseño y variables. Paralelos, doble ciegos, multicéntricos, controlados con placebo y comparador activo (bupropión). Los participantes fueron aleatorizados en tres brazos: VAR 1mg/12h, placebo y bupropión 150mg/12h con una distribución: 1:1:1. Participaron 1.025 pacientes (estudio 028) y 1027 (estudio 036) con edades entre 18 y 75 años (media 42 años) que fumaban ≥ 10 cigarros/día en el último año, sin periodos de abstinencia en este tiempo mayores de 3 meses y motivados para el **abandono del hábito tabáquico**. Los pacientes fueron distribuidos para recibir los tratamientos durante 12 semanas, realizándose posteriormente un **seguimiento ciego hasta la semana 52**. La variable principal fue el porcentaje de abstinencia en las últimas cuatro semanas de tratamiento (semanas 9-12) confirmado por medición de carbono exhalado. Otras variables fueron: porcentaje de abstinencia de la semana 9-52 y aumento de peso a la semana 12.

Las diferencias en los valores de abstinencia alcanzados en las semanas 9-12 fueron estadísticamente superiores en el brazo VAR frente a placebo y bupropión. En el caso de los valores alcanzados entre las semanas 9-52 VAR fue superior a placebo y bupropión en el estudio 036 y solamente frente a placebo en el estudio 028. El **porcentaje de abandono de los estudios fue muy alto en los tres grupos**.

■ **Estudio 035**: estudio multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo, con **3 fases**: primera "no ciega" donde los pacientes son tratados con VAR 1mg/12h durante 12 semanas; segunda "doble ciega" que incluye a los pacientes que mantenían la abstinencia por lo menos los últimos siete días de la fase "no ciega" aleatorizados con VAR 1mg/12h (n=602) o placebo (n=604) durante 12 semanas; tercera fase, seguimiento de 28 semanas. La variable principal fue el porcentaje de abstinencia continuada entre la semana 13 y 24; otras variables estudiadas fueron el porcentaje de abstinencia entre la semana 13 y 52, tiempo hasta la primera recaída, cambios de peso

en los pacientes que permanecieron en abstinencia entre las 13-24 semanas y la seguridad. La **variable principal en el grupo a tratamiento con VAR fue de 70,5% frente a 49,6% en el grupo placebo** con $p < 0.0001$; la **abstinencia** entre las semanas 13- 52 fue de un 44% para VAR y 37% para placebo ($p = 0,0126$). En este sentido, indicar que si consideramos datos en la fase con tratamiento activo (semanas 13 a 24) la **deshabitación es claramente favorable a la VAR, pero desde la semana 25 hasta el final del estudio la reincidencia en el grupo con VAR es muy superior al grupo control, lo que sugiere la necesidad de estudios adicionales más largos para comprobar si realmente las prolongaciones de tratamientos originan tasas de cese a largo plazo**. El tiempo hasta la primera recaída fue de 198 días para el grupo de VAR y 87 para el placebo. Durante la fase abierta, el porcentaje de abandono por efectos adversos de VAR fue de un 11,9% y en la de doble ciego de 1,7% en el grupo de VAR y 1,3% en el tratado con placebo.

ESTUDIOS	ESTUDIO 028			ESTUDIO 036		
	VAR	BUP	PLA	VAR	BUP	PLA
Brazo de estudio						
Nº	349	329	344	343	340	340
Abs.semana 9-12	44,4%	29,5%	17,7%	44%	30%	17%
Abs.semana 9-52	22,1%	16,4%	8,4%	23%	15%	10,3%
Aumento peso (kg)	2,37	2,12	2,92	2,89	1,88	3,15
Abandonos del tratamiento	90 (25%)	104 (31%)	129 (37%)	83 (24%)	100(30%)	118(37%)
Abandono a las 52 semanas	136 (39%)	145 (44%)	157 (46%)	103 (30%)	119 (35%)	136(40%)

5 Datos de seguridad

5.1 Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos:

	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (0,1-1%)
Trast. psiquiátricos	Sueños anormales, insomnio		Reacción de pánico, bradifrenia, pensamiento anormal, cambio humor
Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Somnolencia, mareos, disgeusia.	Temblor, coordinación anormal, disartria, hipertonia, inquietud, disforia, hipogeusia, letargo, libido aumentada o disminuida
Sistema digestivo	Náuseas	Vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, molestias estomacales, dispepsia, flatulencias, sequedad de boca.	Hematémesis, hematoquezia, gastritis, ERGE, dolor abdominal, cambio de hábito intestinal, heces anormales, erupción, estomatitis aftosa, dolor gingival, lengua saburral .
Respiratorio			Disnea, tos, ronquera, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta, congestión del tracto respiratorio y senos, rinores, goteo postnasal, ronquido
Piel y tejido subcutáneo			Erupción cutánea generalizada, eritema, prurito, acné, hiperhidrosis, sudor nocturno.
Metabolismo		Aumento del apetito.	Anorexia, disminución apetito, polidipsia, aumento peso
Órganos de los sentidos			Escotoma, decoloración escleral, dolor ocular, midriasis, fotofobia, miopatia, aumento lagrimeo, tinnitus.
Renal y urinario			Glucosuria, nicturia, poliuria.
Cardíaco			Fibrilación auricular, palpaciones, aumento de la tensión arterial, depresión del segmento S-T, amplitud disminuida onda T, aumento de la frecuencia cardíaca.
Musculoesquelético			Rigidez de las articulaciones, espasmos musculares, dolor en la pared torácica, costochondritis.
Órganos reproductores			Menorragia, segregación vaginal, disfunción sexual, semen anormal.
Infecciones			Bronquitis, nasofaringitis, sinusitis, infección fúngica, infección viral
Trast. generales		Fatiga	Dolor en el pecho, pirexia, sensación de frío, astenia, trastorno del ritmo de sueño circadiano, malestar, prueba anormal de la función hepática, proteína C-reactiva aumentada, calcio en sangre aumentado

5.2 Reacciones adversas en la fase de post comercialización:

- Durante el período de post comercialización se notificaron casos de infarto de miocardio en pacientes a tratamiento con VAR.
- También después de su comercialización en Europa se notificaron casos de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento suicida, en paciente a tratamiento con VAR.
Por la dificultad de saber si ese comportamiento es motivado por el hecho de dejar de fumar,

por el medicamento o por ambos, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** en fecha del 9 de enero de 2008, tomando como base las conclusiones hechas públicas por el **Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)**, considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

1. **Champix® (vareniclina)** se debe utilizar exclusivamente bajo prescripción médica.
2. Se debe tener especial precaución en

pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos, debiéndose informar a los pacientes en tratamiento a este respecto.

3. En el caso de que un paciente a tratamiento con **Champix®** desarrolle ideación o comportamiento suicida, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Efecto de la deshabituación tabáquica: los cambios fisiológicos provocados por la deshabituación tabáquica (con o sin tratamiento con VAR) pueden alterar la farmacocinética o farmacodinamia de algún medicamento, haciendo necesario un ajuste de dosis (p.ej.: teofilina, warfarina e insulina). El tabaquismo induce el **CYP1A2**, y por lo tanto la deshabituación puede incrementar la concentración de sus sustratos.

- **Enfermedades psiquiátricas subyacentes:** la deshabituación tabáquica (con o sin VAR) se asoció con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes (p.ej depresión). Se deberá tratar con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica y ser advertidos consecuentemente.

- **Epilepsia:** no se dispone de experiencia clínica de VAR en el paciente con epilepsia.

- Al final del tratamiento, su interrupción se asoció con aumento de la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en un 3% dos pacientes. El médico debe informar al

paciente y considerar la necesidad de reducir la dosis.

- **Embarazo y lactancia:** estudios en animales muestran toxicidad en la reproducción. No se recomienda su utilización en mujeres embarazadas al no disponer de información en este grupo de pacientes. Asimismo, tampoco se recomienda su uso durante la lactancia.

- **Insuficiencia hepática y renal:** en el caso de IH no es necesario realizar ajuste de dosis; en la IR leve o moderada no se necesita ajustar la dosis; en IR grave (Clcreatinina < 30ml/min) la dosis se iniciará con 0,5 mg/24h durante tres días para aumentar hasta 1 mg/día. En el caso de enfermedad renal en estadio terminal no se recomienda el tratamiento con vareniclina.

- Ancianos y niños: no es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. **No se recomienda su administración en menores de 18 años debido a la ausencia de datos de su eficacia y seguridad.**

Interacciones farmacológicas:

Basándose en las características y en la experiencia clínica en su uso VAR no presenta interacciones clínicamente significativas. No se recomiendan ajustes de la dosis de VAR ni de los medicamentos administrados conjuntamente:

- VAR se excreta inalterada en más del 90%, por lo que es poco probable que produzca modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan por el citocromo P450 y asimismo que los medicamentos que se metabolizan en el hígado afecten a VAR.

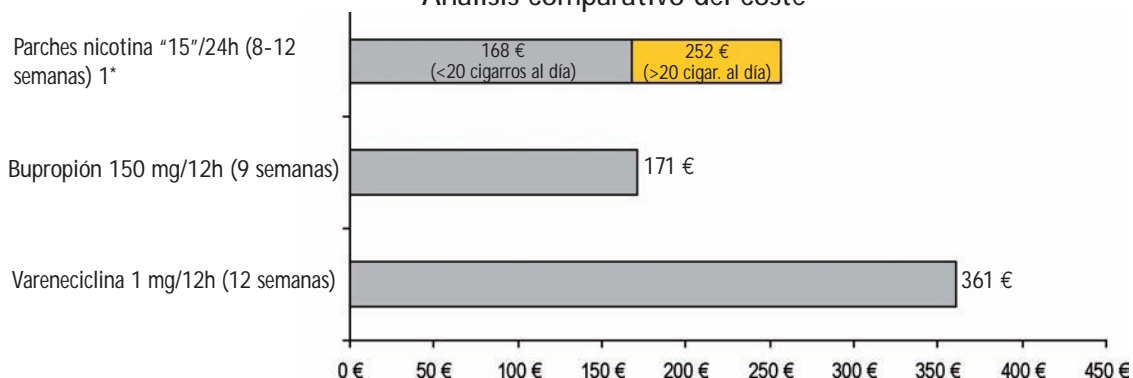
- VAR "in vitro" no inhibe las proteínas humanas transportadoras renales, por lo que es improbable que afecte a los medicamentos que se eliminan por secreción renal (p. ej.: metformina).

- Digoxina, warfarina, cimetidina (excepto en IR grave, donde debe evitarse su uso concomitante).

- Uso con otras terapias de deshabituación: VAR no alteró la farmacocinética de bupropión. Su administración conjunta con terapia sustitutiva nicotínica transdérmica durante 12 días provocó una disminución estadísticamente significativa de la tensión arterial sistólica (media 2,6 mmHg). Además, las incidencias de náuseas, dolor de cabeza, vómitos, mareos, dispepsia y fatiga fueron mayores para la combinación que para la administración única de TSN.

6 Coste del tratamiento

Análisis comparativo del coste



1*: parches de nicotina fumador de <20 cigarrillos al día: 1 parche "15" x 8 semanas. Parches de nicotina fumador > 20 cigarrillos: 1 parche "15" x 12 semanas

7 Evaluación terapéutica

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

- VAR es un nuevo medicamento para dejar de fumar, con un mecanismo de acción diferente a las terapias disponibles hasta el momento como son TSN y bupropión.
- Aunque VAR mostró su superioridad frente a placebo y bupropión en el abandono del tabaco a corto plazo (12 semanas), **no se realizaron estudios frente a TSN, considerada por algunos autores la terapia de primera línea en el tratamiento de deshabitación del tabaco. En los estudios a más largo plazo, 52 semanas, los resultados frente a bupropión no permiten realizar recomendaciones concluyentes, siendo necesarios nuevos ensayos entre ellos que avalen los resultados de las terapias.** Por otra parte, los criterios de exclusión de los pacientes

en los ensayos fueron muy amplios lo que genera dudas sobre la aplicabilidad en la población general fumadora.

- VAR presenta un perfil de seguridad aceptable, siendo los efectos adversos principales las náuseas, generalmente leves y moderadas, que se asociaron con tasas bajas de interrupción del tratamiento, seguidos de insomnio (19%), dolor de cabeza (18%) e sueños anormales (14%), aunque consideramos que son necesarios ensayos directos con el tratamiento de sustitución con nicotina y comparación adicionales con bupropión para establecer la seguridad relativa de vareniclina a más largo plazo.
- La Nota informativa I/08, emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios relativa a su seguridad, nos hace ser cautos a la hora de seleccionar a los pacientes susceptibles de comenzar el tratamiento con VAR, evitando su indicación en pacientes con problemas psiquiátricos.

- Está claro que dejar de fumar, incluso con tratamiento farmacológico, es difícil; así, la tasa de abandono aproximado continuado durante un año con consejo antitabáquico y tratamiento farmacológico es baja: 22% con VAR, 19% con bupropión y 16% con TSN. VAR se presenta como otra opción que se puede considerar para la deshabitación del tabaco en población fumadora, presentando una ligera superioridad en eficacia, pero valorando sus efectos adversos, el perfil del paciente y sus preferencias..

Clasificación

NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o controlada con alguno de los medicamentos existente.

IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

La novedad supone una mejora evidente en la eficacia o seguridad del tratamiento o control de una enfermedad que ya disponía de tratamiento.

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

O medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA

El nuevo medicamento no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad en la que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

La bibliografía disponible sobre la novedad terapéutica es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.

Bibliografía.

- Laboratorios Pfizer. Vareniclina (Champix®). Ficha técnica
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/champix/champix.htm>
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/59551607en.pdf>
- http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/vareniclina_informe.pdf
- Agonistas parciais dos receptores da nicotina para o abandono do hábito de fumar. Reprodução dunha revisión Cochrane, traducida e publicada na Biblioteca Cochrane Plus, 2007, número 4.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides Me t al. Varenicline, and 42 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonista, vs Sustained-Release Bupropion and Smoking cessation. A Randomized Controlled Trial. JAMA.2006;296:56-63
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti et al. Efficacy of varenicline, and 42 Nicotine Acetylcholine Receptor Partial Agominst, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking cessation. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2006; 296:64-71
- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek Pe t al. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. A randomized Controlled Trial. Jama. 2006;296:64-71.
- Cevime. Evaluación Vareniclina. nº 131.2007

La información contenida en este boletín es fruto de la revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento; por lo tanto, es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos futuros que se produzcan.

ISSN:1889-0539
DL: C-1963-03

Santaló Ríos J., Represa Veiga S., Rey Barbosa C.
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA - SUBDIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDAD

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)
Tf: 981 540 257 / 981 540 286 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es