

VARENICLINA

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: Champix®

0,5 mg/11 comp blancos + 1 mg/14 comp azules (54,64 €);
0,5 mg/56 comp (122,39 €); 1 mg/28 comp (61,19 €);
1 mg/56 comp (122,39 €)

GRUPO TERAPÉUTICO:

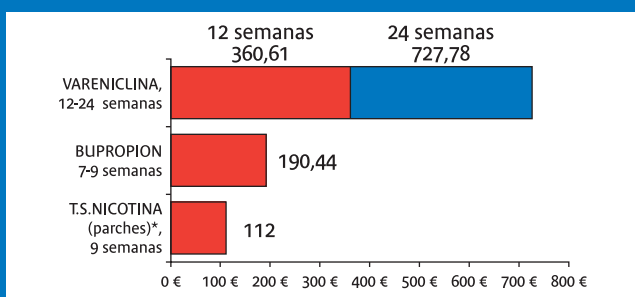
Fármacos usados en dependencia a nicotina

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica, no financiado. Caducidad inferior a 5 años.

FECHA DE LA REVISIÓN: Diciembre 2007.

COSTES COMPARATIVOS:



Costes comparativos aproximados (€) de un ciclo de tratamiento (elaboración propia).

* Cálculo realizado para un fumador con dependencia leve-moderada (válido para 16 y 24 h)

Fuente de datos de PVP de las especialidades: Base de Datos del Medicamento del C. Gral de Colegios Of de Farmacéuticos, en <http://www.portalfarma.com> (entrada el 16-11-2007)

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Vareniclina. *Notas Farmacoter* 2008; 15: 1-2.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

Fármaco de utilidad en situaciones concretas ★

- La terapia sustitutiva con nicotina (TSN) es el tratamiento de elección en la deshabituación tabáquica. Todavía no hay estudios que comparen la vareniclina con la TSN.
- En los ensayos clínicos, la vareniclina ha mostrado ser más eficaz que placebo y algo más que bupropión a las 12 semanas. Sin embargo, la abstinencia continua al año es modesta y sólo superior a bupropión en uno de los estudios.
- Produce una tasa de abandono e incidencia de efectos adversos superior a placebo, en especial las náuseas, que pueden limitar su utilización.
- No está bien definido a qué tipo de pacientes deshabituados se ha de prolongar el tratamiento a 24 semanas. Además, en estos pacientes la tasa de éxito con placebo es elevada.
- Se desconoce su eficacia y seguridad en un amplio rango de pacientes excluidos de los ensayos clínicos (riesgo de convulsiones, diabetes en tratamiento con insulina o fármacos orales, HTA mal controlada, etc).
- Vareniclina puede considerarse como una alternativa más en la terapia de deshabituación tabáquica, siempre que se utilice en personas motivadas y en el marco de un programa de ayuda para dejar de fumar.
- Su elevado coste y la exclusión de la financiación pública pueden disuadir su uso entre la población fumadora.



Mejora relevante



Utilidad en situaciones concretas



No aporta ventajas



Información insuficiente

La vareniclina (VCL) es el segundo fármaco comercializado para eliminar el hábito de fumar no relacionado con la nicotina, después del bupropión (BUP) (*Zyntabac*®, *Quomem*®). Es una nueva molécula que comparte el mecanismo de acción con un alcaloide natural llamado citisina, utilizada desde hace décadas para dejar de fumar en algunos países de Europa Oriental (*Tabex*®).

El laboratorio fabricante indica en su campaña de promoción que "la VCL consigue proporcionar un año de vida extra a un fumador por sólo 230 euros (coste del tratamiento completo), para un horizonte temporal de aproximadamente unos 25 años. Estableciendo una sencilla comparación, si un fumador decidiera dejar de fumar utilizando esta nueva terapia innovadora, el coste de cada año de vida que gane sería lo que costaran 9 cartones de tabaco de media"⁽¹⁾. Sin embargo, esto presupone que todos los fumadores que tomen el fármaco dejarán de fumar. El coste del tratamiento puede oscilar entre 361 y 728 € según la duración (ver gráfico).

INDICACIONES

Está indicada en adultos para dejar de fumar⁽²⁾. Al igual que otras terapias farmacológicas, debe prescribirse siempre en el marco de una estrategia global combinada con un programa de soporte conductual⁽³⁾.

POSOLÓGIA⁽²⁾

Se administra por vía oral, con o sin alimentos, comenzando 1-2 semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar. Aunque la dosis habitual es de 1 mg 2 veces al día, debe comenzarse de manera escalonada:

- días 1-3: 1 comprimido diario de 0,5 mg
- días 4-7: 1 comprimido de 0,5 mg, 2 veces al día
- día 8 - final del tratamiento: 1 mg, 2 veces al día.

A partir del cuarto día, las tomas se deben hacer por la mañana y por la tarde, procurando que sean siempre a la misma hora. La duración del tratamiento es de 12 semanas, que únicamente podrá prolongarse otras 12 semanas más a la dosis habitual si el paciente ha conseguido dejar de fumar.

En caso de intolerancia por efectos adversos, se debe reducir la dosis a la mitad (0,5 mg, 2 veces al día). Se puede considerar una retirada gradual en pacientes con riesgo elevado de recaída.

MECANISMO DE ACCIÓN^(2,4)

La sensación placentera de fumar se produce cuando la nicotina actúa sobre determinados receptores situados en el *núcleo accumbens* del área mesolímbica, liberando dopamina. La VCL se comporta como agonista parcial selectivo de este subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores nicotínicos cerebrales. El efecto agonista del fármaco mimetiza la acción de la nicotina cuando cesa el aporte de alcaloide, evitando la ansiedad y el deseo compulsivo de fumar o "craving" (dependencia y síndrome de abstinencia). Por otro lado, el efecto antagonista impide la unión de la nicotina al receptor debido a su mayor afinidad, suprimiendo así sus efectos gratificantes y de refuerzo si el fumador recae.

FARMACOCINÉTICA^(2,4)

La absorción es casi completa tras su administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas estacionarias a los 4 días. El pico plasmático se produce a las 3-4 horas de administrado el fármaco. Se elimina inalterado por orina en un 92%, excretándose menos del 10% en forma de metabolitos, siendo su semivida de eliminación de 24 h.

Se han publicado tres estudios en fase III con VCL^(5,6,7). Dos de ellos comparan su eficacia frente a BUP y placebo en la deshabituación tabáquica y el otro evalúa su eficacia en la terapia de mantenimiento frente a placebo. **Por el momento no hay publicados estudios frente a la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), considerada de elección por algunos autores.** Los dos ensayos comparativos tienen un diseño similar^(5,6). Incluyeron un total de 2.052 fumadores que fueron aleatorizados a recibir VCL, BUP o placebo durante 12 semanas, con un seguimiento de 40 semanas posttratamiento. El otro ensayo⁽⁷⁾, realizado en 1.210 fumadores que habían conseguido dejar de fumar en una primera fase abierta de 12 semanas de tratamiento, evaluó la eficacia de VCL frente a placebo en una terapia adicional de 12 semanas. Los participantes de los tres estudios eran fumadores sanos de 10 o más cigarrillos al día (media: 21), 18-75 años de edad, motivados para dejar de fumar y recibieron además consejo antitabaco durante todo el estudio. Los resultados aparecen en la tabla siguiente:

Variabes de eficacia	Placebo	Vareniclina	Bupropion
VCL 12 semanas ^(5,6) :			
Abstinencia sem 9-12*	18%	44%	30%
Abstinencia sem 9-52	8-10%	22-23%	15-16%**
VCL 24 sem (en abstinentes en la sem 12) ⁽⁷⁾ :			
Abstinencia sem 13- 24*	50%	71%	-
Abstinencia sem 13-52	37%	44%	-

* Variable primaria: tasa de abstinencia continua durante las últimas semanas de tratamiento. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas (VCL vs placebo, BUP vs placebo, VCL vs BUP), excepto VCL vs BUP (***) en el estudio de Gonzales et al⁽⁵⁾. Sem: semanas.

Es importante recalcar que los resultados obtenidos en el estudio de Tonstad⁽⁷⁾ están sobreestimados, ya que se refieren sólo a los pacientes que dejaron de fumar al final de las 12 semanas. Si se incluyeran en el análisis final los pacientes que no lo consiguieron en la primera fase, la tasa de abstinencia al año sería incluso inferior a la alcanzada en los dos estudios anteriores⁽⁸⁾. Además, aunque las diferencias fueron significativamente favorables a la VCL, la abstinencia en el grupo placebo fue elevada. Otro aspecto a tener en cuenta es que generalizar los resultados de estos estudios a la población real puede ser difícil debido a la gran amplitud de criterios de exclusión (enfermedad cardiovascular en los 6 meses previos, diabetes en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, HTA no controlada, EPOC severa, historia de cáncer o depresión, riesgo de convulsiones...), así como el estrecho seguimiento de estos pacientes durante los estudios (consejo antitabaco, contacto telefónico...).

Una revisión Cochrane que incluye, además de estos tres estudios, otros dos de búsqueda de dosis y uno de seguridad, concluye que la abstinencia continua a los 12 meses es mayor con VCL frente a placebo y también frente a BUP⁽⁹⁾. Según esta revisión, la probabilidad de dejar de fumar con VCL es 3 veces mayor que con placebo y 1,6 veces mayor que con bupro-

pión⁽⁹⁾. En otras revisiones se ha visto que BUP es 2 veces más eficaz que placebo⁽¹⁰⁾ y la TSN de 1,5 a 2 veces más que placebo según la presentación utilizada⁽¹¹⁾.

SEGURIDAD (2,3,4)

Efectos adversos

El tratamiento con VCL produce abandono por efectos adversos en el 11,4% de pacientes (9,7% en placebo). Los más frecuentes son de tipo GI, destacando la aparición de náuseas en un 32%, en mayor medida que BUP y placebo (11,6% y 10% respectivamente). Las náuseas normalmente son de intensidad leve-moderada, suelen aparecer en la primera semana y duran aproximadamente unos 10 días, aunque pueden persistir más allá de la octava semana hasta en un 10% de los pacientes. También son muy frecuentes los trastornos psiquiátricos, entre ellos el **insomnio** (19,1%) y **sueños anormales** (13,8%). Destaca también el **dolor de cabeza** (17,7%). Tras la comercialización se han documentado casos de **infarto de miocardio** en pacientes que estaban siendo tratados con VCL. Aunque estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular, no se puede descartar la posible contribución del fármaco como factor desencadenante⁽¹²⁾. Recientemente han aparecido casos de **ideación suicida y comportamiento agresivo** en individuos que llevaban días o semanas tomando el fármaco. Algunos de éstos no parecen tener relación con la existencia de enfermedades psiquiátricas ni síndrome de abstinencia. La Agencia Española de Medicamentos y P.S. recomienda adoptar especial precaución en aquellos pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes, informarles de la posibilidad de desarrollar síntomas depresivos y suspender la medicación en caso de aparecer ideación o comportamiento suicida⁽¹³⁾.

Precauciones y contraindicaciones

No está indicada en menores de 18 años al no existir datos suficientes sobre su seguridad y eficacia en este grupo de población. No es necesario el ajuste de dosis en ancianos, en IR leve ni en IH. En IR grave, reducir la dosis a 1 mg diario. Está contraindicada en el embarazo, al desconocerse el riesgo potencial en seres humanos. En la lactancia se habrá de considerar el balance beneficio/riesgo, pues los estudios en animales sugieren que podría excretarse a través de la leche materna. La VCL también puede producir somnolencia en algunos pacientes y riesgo de accidente en personas que conducen o trabajan con maquinaria. No hay datos suficientes para recomendar la asociación de VCL a otras terapias de deshabituación (TSN, BUP). En un estudio no publicado en el que se administró junto con TSN se observó un descenso significativo de la presión arterial sistólica y un agravamiento de síntomas como náuseas, vómitos, cefalea, fatiga, dispepsia...

Interacciones

No parecen existir interacciones clínicamente relevantes con medicamentos habitualmente utilizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Actualidad Pfizer (11-06-2007). Disponible en http://www.pfizer.es/sala_prensa/por-solo-230euros-el9620fumador-utilice-vareniclina-dejar-fumar-esta-comprando-años-de-vida.asp
- Ficha Técnica de Champix®. Laboratorio Pfizer, 2007.
- Varenicline for smoking cessation. NICE technology appraisal guidance 123 (july 2007). Disponible en <http://www.nice.org.uk/>
- European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. Champix®: Scientific discussion. European Medicines Agency (EMA), 2006. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-en6.pdf>
- Gonzales D, Rennard SJ, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63.
- Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:64-71.
- Klesges RC, Johnson KC, Simes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. JAMA 2006;296:94-5.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Agonists parciales de los receptores de nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Terapia de reemplazo de nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. Champix®: Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-en8.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Varenicline (Champix®): revisión de la información de seguridad en Europa. Nota Informativa 2008/01 (9 enero 2008).


COMITÉ EDITORIAL: Almodóvar M^a J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Domínguez A, García C, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Saiz LC, Sevillano M^a L, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7. **ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999**

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O'Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32. farmac.gapm02@salud.madrid.org

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodoctor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS
<http://www.isdbweb.org>