



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

VARENICLINA

INTRODUCCIÓN

Vareniclina es un nuevo medicamento para abandonar el hábito de fumar, que actúa como agonista parcial del receptor nicotínico, un mecanismo de acción distinto al de las terapias farmacológicas en el mercado.

INDICACIONES¹

Indicado en adultos para dejar de fumar.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada diaria es 1 mg/12 h por vía oral, tras un ajuste semanal que comienza con 0,5 mg/día –días 1º al 3º-, seguida de 0,5 mg/12 h/día –días 4º al 7º-. Esta pauta se puede reducir temporal o permanente a 0,5 mg/12 h/día, si no se toleran los efectos adversos.

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar e iniciar la pauta descrita 1 ó 2 semanas antes. La duración del tratamiento es de 12 semanas. Su extensión puede aportar un beneficio adicional, pero sólo si se consigue dejar de fumar en esas 12 primeras semanas.

Al finalizar el tratamiento, puede ser necesario reducir gradualmente la dosis para evitar el riesgo de recaída.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min) debe reducirse la dosis y pauta a 1 mg/día. No se recomienda el uso en menores de 18 años por falta de estudio.

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

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Vareniclina se une a los receptores nicotínicos y actúa como agonista parcial. Como agonista, con menor eficacia intrínseca que la nicotina, alivia los síntomas de ansia de fumar y abstinencia. Como antagonista, en presencia de nicotina, reduce los efectos gratificantes y de refuerzo del fumar al prevenir la unión de la nicotina al receptor.

La absorción es prácticamente completa tras la administración oral y alcanza las concentraciones máximas a las 3-4 horas de su administración. Se distribuye por los tejidos, incluyendo el cerebro y se une a proteínas plasmáticas en un 20%. Se metaboliza poco excretándose el 92% inalterado por orina.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de vareniclina en la deshabituación tabáquica se basó para su autorización en tres estudios.

Dos ensayos tenían como objetivo comparar vareniclina frente a placebo y bupropión^{2,3}. Ambos fueron multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo y bupropión. Los pacientes (n=2.052) se aleatorizaron para recibir vareniclina 1 mg/12h, bupropión 150 mg/12h o placebo, en una 1ª fase de 12 semanas, incluida la semana de titulación de dosis (tratamiento). Tras la que se inició la 2ª fase sin tratamiento de 40 semanas (seguimiento).

La media de edad de los pacientes fue 43 años y el consumo era una media diaria de 21 cigarrillos en el último año. Estaban motivados y recibieron apoyo y asesoramiento semanal en la fase de tratamiento, más llamadas y visitas mensuales durante

la de seguimiento. Los criterios de exclusión fueron muy amplios: uso previo de vareniclina o bupropión; enfermedad cardiovascular, respiratoria o psiquiátrica, grave o reciente; diabetes, etc.

La eficacia se valoró comparativamente con el índice de abandono continuo de 4 semanas entre la 9ª y la 12ª semana (en inglés, 4W-CQR 9ª-12ª). Y también mediante el índice de abstinencia continuo entre la 9ª y 52ª (en inglés, CAR 9ª-52ª). Los respondedores fueron pacientes que se mantenían sin fumar, “ni una sola calada”, durante esos periodos (9ª-12ª y 9ª-52ª, respectivamente), confirmado por la prueba del monóxido de carbono (CO) exhalado \leq 10ppm. Otras valoraciones fueron la eficacia frente al deseo de fumar y a los síntomas de abstinencia, pero se emplearon instrumentos no validados cuyos resultados podrían ser inconsistentes.

Vareniclina se mostró superior a bupropión y a placebo en 4W-CQR 9ª-12ª, tanto en el primero (n=1.025)² (44,4%; 29,5% y 17,7%, respectivamente) como en el segundo estudio (n=1.027)³ (43,9%; 29,8% y 17,6%) (p<0,001).

La eficacia a largo plazo de vareniclina también fue significativamente superior a placebo en ambos ensayos (CAR 9ª-52ª) –21,9% vs. 8,4% y 23% vs. 10,3% (p < 0,001) –. Sin embargo, respecto a bupropión, esa superioridad alcanzó significación estadística en el segundo ensayo –23% vs. 14,6%–, pero no en el primero –21,9% vs. 16,1%–.

Estos últimos datos, más que los primeros, reflejan las diferencias entre ambos tratamientos, pues no se puede olvidar que los beneficios de dejar de fumar se materializan cuando existe una abstinencia continuada.

El tercer ensayo valoró la eficacia en la abstinencia a largo plazo de un tratamiento adicional de 12 semanas⁴. Constaba de una 1ª fase abierta de 12 semanas, en la que los pacientes recibieron 1 mg/12h de vareniclina. Una 2ª fase doble ciego de 12 semanas, en la que los pacientes se asignaron al azar a vareniclina 1 mg/12h o placebo (semanas 13ª-24ª). Y una 3ª fase de seguimiento, sin tratamiento, hasta la 52ª semana. Los pacientes que durante la 12ª semana de la fase abierta no fumaban, entraban en la 2ª fase. El criterio principal de eficacia fue el CAR en las semanas 13ª a 24ª. El CAR en las semanas 13ª a 52ª fue un criterio secundario.

En la 2ª fase participaron 1.210 pacientes y resultó una diferencia estadísticamente significativa a favor de vareniclina frente a placebo tanto en CAR 13ª-24ª –70,5% vs 49,6%– como CAR 13ª-52ª –43,6% vs. 36,9%–.

El análisis de los datos en todos los ensayos fue por “*intención de tratar*” –cualquier pérdida se interpreta como fallo terapéutico–. Las pérdidas en las ramas con vareniclina fueron inferiores en todos los ensayos, lo que puede introducir un sesgo en la interpretación de los resultados.

Una revisión Cochrane⁵ evaluó seis estudios con vareniclina: los tres comentados, más dos estudios de búsqueda de dosis y uno de seguridad.

Entre sus conclusiones figura que vareniclina triplica la probabilidad de abandonar el tabaco frente a placebo. El análisis de cuatro ensayos –dos comparativos y dos de búsqueda de dosis– arrojó respecto a placebo una Odds Ratio (OR) agrupada de abstinencia continuada al finalizar el

tratamiento (12 semanas) de 4,07; a las 24 semanas de 3,53; y al año (seguimiento más largo) de 3,22⁵.

Además, se confirma que a largo plazo existen más pacientes que abandonan el tabaco con vareniclina que con bupropión. El análisis conjunto de tres ensayos que emplearon bupropión –dos comparativos y uno de búsqueda de dosis– refleja una OR a los 12 meses de seguimiento de 1,66⁵.

Por último, al analizar los resultados del mantenimiento del tratamiento, en lo que la revisión denomina prevención de las reincidencias, se confirma la superioridad de vareniclina frente a placebo en la abstinencia continua a las 52 semanas, (con un OR de 1,34). Pero al analizar los resultados desde la perspectiva de las reincidencias a largo plazo, y no de la abstinencia, parece observarse que se reincide en el tabaco más rápidamente en los tratados de forma prolongada que en los tratados con placebo. En este sentido, el grupo de vareniclina tuvo una menor proporción de reincidencias en la 2ª fase (OR de la tasa de reincidencias 0,41), para después, en la 3ª fase, pasar a tener un porcentaje mayor (la tasa de reincidencia OR: 2,27 (semanas 25ª-36ª) y 1,11, sin significación (semanas 37ª-52ª) a favor del grupo placebo)⁵.

EFFECTOS ADVERSOS¹

Las reacciones adversas no son graves y se presentan con una intensidad leve a moderada. Las más frecuentes (≥ 10%) fueron náuseas, insomnio, dolor de cabeza y sueños anormales. Puede presentarse también (1-10%) aumento del apetito, somnolencia, mareos, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, molestias estomacales, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal y fatiga.

Durante su comercialización se han comunicado otras reacciones adversas como actitudes suicidas, agitación, cambios de humor y agresividad⁶.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Vareniclina está contraindicada en caso de hipersensibilidad al principio activo a cualquiera de sus componentes.

La deshabitación tabáquica, con o sin tratamiento, provoca respuestas en los pacientes. Entre ellas, debe considerarse,

por una parte, que algunos fármacos ven alterada su farmacocinética o farmacodinámica (warfarina, teofilina e insulina) y puede ser necesario ajustar su dosis. Por otra, que las enfermedades psiquiátricas subyacentes pueden exacerbarse.

Se debe vigilar la aparición de cambios de humor y actitudes suicidas.

La capacidad de conducir y/o manejar maquinaria se pueden ver afectadas por la somnolencia y/o mareos asociados a vareniclina.

Vareniclina se asoció a un aumento de irritabilidad, ansias de fumar, depresión e insomnio, al finalizar el tratamiento y/o interrumpirlo.

INTERACCIONES¹

No se han descrito por el momento interacciones clínicamente relevantes.

CONCLUSIONES

- Vareniclina es un nuevo medicamento diseñado específicamente para dejar de fumar, con un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos existentes.
- Los datos de abstinencia a corto -12 semanas- y largo plazo -52 semanas- demuestran su superioridad frente a placebo. Frente a bupropión, aunque las tasas de abstinencia a corto plazo siguen siendo mejores, a largo plazo son sólo ligeramente superiores. No se han realizado estudios comparativos directos con la terapia de sustitución de nicotina⁵.
- El perfil de seguridad es bueno. No obstante, la escasa experiencia de uso impide valorar la trascendencia de algún efecto adverso, raro pero grave⁶.
- Los numerosos criterios de exclusión y el alto grado de apoyo recibido por los pacientes en los estudios dificulta la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.
- Vareniclina puede ser una alternativa para dejar de fumar que aporta una modesta mejora frente a las terapias existentes.

COSTE / DDD

Principio Activo	Especialidad@/Presentaciones(PVP€)	DDD*	Coste €/DDD
Vareniclina	0,5mg 11comp / 1mg 14comp (54,64)	2 mg	5,60
	0,5mg 56comp (122,39)	2 mg	8,74
	1mg 28comp (61,19)	2 mg	4,37
	1mg 56comp (122,39)	2 mg	4,37

* Fuente: ATC/DDD Index 2007. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.

NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto (RCP). European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). Primera revisión. Publicada 07/06/07. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-Pl-es.pdf>
2. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55
3. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63.

4. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA 2006;296:64-712.
5. Cahill K, Stead, LF, Lancaster T. Agonistas parciales de los receptores 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.).
6. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Early Communication About an Ongoing Safety Review Varenicline (marketed as Chantix). 10/20/2007. Food and Drug Administration. Disponible en URL: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Fernández García, S., Iniesta López, Mª G., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, Mª I. y Vergara Martín, J.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28071 Madrid
Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>
DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-07-004-6