

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

  
De: MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas.

### NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD

**LA FDA ACTUALIZA LA ETIQUETA DEL MEDICAMENTO PARA DEJAR DE FUMAR CHANTIX® (VARENICLINA), PARA INCLUIR LA POSIBLE INTERACCIÓN CON EL ALCOHOL, UN RIESGO POCO COMÚN DE SUFRIR CONVULSIONES, Y LOS ESTUDIOS DE EFECTOS SECUNDARIOS EN EL ESTADO DE ÁNIMO, LA CONDUCTA O EL PENSAMIENTO**

**Estados Unidos de América:** La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que el medicamento, de prescripción médica para dejar de fumar, Chantix® (Vareniclina) puede alterar el modo en que las personas reaccionan al alcohol. Además, se ha informado de casos poco comunes de convulsiones en pacientes tratados con Chantix®.

Esta entidad ha aprobado cambios a la etiqueta del Chantix® con el fin de advertir sobre estos riesgos. Hasta que sepan cómo es que el Chantix® afecta su capacidad para tolerar el alcohol, los pacientes deben disminuir la cantidad de alcohol que ingieran. Los pacientes que tengan convulsiones al tomar Chantix® deben descontinuar el uso del medicamento y procurar atención médica de inmediato.

El Chantix® es un medicamento aprobado por la FDA para ayudar a los adultos a dejar de fumar. En ensayos clínicos, el Chantix® aumentó la probabilidad de dejar de fumar y de mantenerse sin hacerlo hasta por un año, en comparación con el tratamiento con un placebo, que es una sustancia inocua.

Se evaluaron una serie de casos entregados por Pfizer, el fabricante de Chantix®, así como los casos de la base de datos del Sistema de Reportes de Efectos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés), en donde se describen a pacientes que bebieron alcohol cuando recibían el tratamiento con el Chantix® y presentaron reacciones adversas. Algunas personas experimentaron una menor tolerancia al alcohol, como una mayor embriaguez, conducta inusual o agresiva, o pérdida de la memoria de cosas que sucedieron.

También se analizó el FAERS y la literatura médica sobre los casos de convulsiones con el Chantix® e identificaron que en los pacientes que tuvieron convulsiones cuando tomaban Chantix® no tenían un historial de convulsiones o tenían un trastorno convulsivo que había estado bien controlado. En la mayoría de los casos, las convulsiones sucedieron al primer mes de comenzar con el Chantix®. Esta información fue añadida a la Sección de advertencias y precauciones de la información para prescribir y a la guía para el paciente.

También se actualizó la sección de advertencias y precauciones de la etiqueta para incluir información sobre varios estudios que investigaron el riesgo de sufrir efectos neuropsiquiátricos secundarios en el estado de ánimo, la conducta o el pensamiento que suceden con el uso de Chantix®.

#### Resumen de los datos:

1. **Interacción con el alcohol:** La FDA examinó la base de datos FAERS e identificó, desde que se aprobó el Chantix® (Vareniclina) en 2006, 48 casos de efectos adversos relacionados con una menor tolerancia al alcohol (n=11) o con una conducta agresiva (n=37) en pacientes que tomaban Chantix® y que también consumían alcohol. Ninguno de los casos de menor tolerancia al alcohol informó que la cantidad de alcohol consumido fuera excesiva para los individuos involucrados; los pacientes consumían la misma cantidad de alcohol antes de iniciar el uso del Chantix®, sin que experimentaran estos efectos adversos.

Entre los resultados se cuenta un caso de menor tolerancia al alcohol que resultó en un accidente de auto con un arresto policial; en otro caso, el paciente experimentó una herida facial importante. En los 37 casos relacionados con conductas agresivas, la cantidad de alcohol consumida al mismo tiempo que el Chantix® fue insuficiente para explicar el incidente. En más de la mitad de estos casos, los pacientes describieron su comportamiento como un cambio importante de conducta antes del tratamiento con el Chantix®. En 22 casos se informó de daño a una persona o a una propiedad.

También se informó de casos de amnesia después de la ingestión de alcohol en pacientes que tomaban Chantix®. En la mayoría de los casos del FAERS sobre menor tolerancia al alcohol, así como en varios entregados por Pfizer que no se identifican en la búsqueda del FAERS, los pacientes informaron de un recuerdo deficiente de su experiencia. Además, en 16 de los 37 casos de agresión (43%), los pacientes informaron que no recordaban o el recuerdo de su experiencia era deficiente, y en la mayoría de estos 16 casos se informó de daño físico a una persona o propiedad.

2. Convulsiones: Se examinó el FAERS y la literatura médica y se identificaron 64 casos de convulsiones en pacientes que utilizaban el Chantix®. La mediana del tiempo para el inicio de la convulsión después de comenzar el Chantix® fue de 2 a 3 semanas (en el 60% de los casos se proporcionó el tiempo del inicio de la convulsión). En 37 casos, los pacientes no tenían un historial de convulsiones. Diez de estos 37 casos no tuvieron ningún factor que contribuyera a las convulsiones, que no fuese el Chantix®. En los 27 casos restantes, hay otros factores que pudieron haber contribuido a las convulsiones, como los medicamentos concomitantes que pueden reducir el umbral de convulsión, tales como los psiquiátricos. De los 64 casos, 27 pacientes tenían un historial de convulsiones bajo control.
3. Efectos neuropsiquiátricos adversos. Análisis de información sobre ensayos controlados aleatorios realizados por Pfizer: Se realizó un metaanálisis de cinco ensayos aleatorios a doble ciego, controlados con placebo, en un total de 1,907 pacientes (1,130 tratados con Chantix® y 777 con un placebo) para evaluar los pensamientos y comportamientos suicidas, como se informa en la Escala Columbia de Calificación de Severidad Suicida (C-SSRS, por sus siglas en inglés). Este metaanálisis contó con un ensayo (n=127) en pacientes con un historial de esquizofrenia o trastorno psicoafectivo, y otro (n=525) en pacientes con un historial de depresión. Los resultados no mostraron un aumento en la incidencia de pensamientos o conductas suicidas en pacientes tratados con el Chantix®, en comparación con los tratados con un placebo (con un índice de riesgo [IR] de 0.79, 95%, y un intervalo de confianza [IC]: 0.46-1.36). Cincuenta y cinco pacientes informaron de pensamientos o conductas suicidas, 48 de los cuales (24 con Chantix® y 24 con un placebo) fueron observados en los dos ensayos con pacientes con un historial de esquizofrenia, trastorno psicoafectivo o depresión. Se observaron pocos incidentes en los otros tres ensayos (4 con Chantix® y 3 con un placebo).

Se realizó un análisis combinado de 18 ensayos clínicos aleatorios a doble ciego, controlados con placebo, que incluyó a los cinco ensayos antes descritos, para evaluar la seguridad psiquiátrica del Chantix®. Este análisis combinado tomó en consideración a 8,521 pacientes (5,072 con Chantix® y 3,449 con un placebo), algunos de los cuales tenían afecciones psiquiátricas como base de referencia. Los resultados mostraron una incidencia similar de efectos psiquiátricos comunes en pacientes tratados con el Chantix®, en comparación con los tratados con un placebo.

4. Estudios de observación: Cuatro estudios de observación, cada uno con 10,000 a 30,000 usuarios de Chantix® en el análisis ajustado, compararon el riesgo de sufrir efectos neuropsiquiátricos graves seleccionados (hospitalización neuropsiquiátrica, daño mortal o no mortal autoinfligido) entre los usuarios de Chantix® y los de una terapia de sustitución de nicotina con receta (NRT) o Bupropión. Todos los estudios fueron estudios de grupo retrospectivos e incluyeron a pacientes con o sin un historial psiquiátrico.

Dos de los estudios no encontraron diferencia en el riesgo de hospitalización neuropsiquiátrica entre los usuarios de Chantix® y los de parches de nicotina (IR=1.14; 95%, IC: 0.56-2.34, en el primer estudio, e IR=0.76; 95%, IC: 0.40-1.46, en el segundo). Sin embargo, ninguno convalidó los códigos de diagnóstico utilizados para identificar los resultados con los registros médicos. Un tercer estudio no arrojó diferencia en el riesgo de sufrir efectos psiquiátricos adversos diagnosticados durante una visita al departamento de urgencias o admisión de un paciente entre los usuarios del Chantix® y los de Bupropión (IR=0.85; 95%, IC: 0.55-1.30). También se ha asociado el Bupropión con efectos neuropsiquiátricos adversos; por lo tanto, estos resultados no se pueden utilizar para descartar un riesgo mayor con el Chantix®, en comparación con otros tratamientos para dejar de fumar, como los enfoques con nicotina y los no farmacológicos.

Un cuarto estudio examinó el riesgo de daño mortal y no mortal autoinfligido en usuarios del Chantix®, en comparación con usuarios de NRT. Aunque la incidencia de suicidios detectada fue escasa durante los tres meses después de que los pacientes iniciaron cualquier tratamiento con un medicamento (2 casos en 31,260 usuarios de Chantix® y 6 casos en 81,545 usuarios de NRT), este estudio tiene limitaciones importantes. Más importante aún, esta información se obtuvo luego de que trascendieron al público los informes de efectos neuropsiquiátricos adversos en usuarios de Chantix®. Los médicos pudieron haber empezado a recetar Chantix® a

pacientes sin factores de riesgo para enfermedades neuropsiquiátricas, lo cual hiciera luego parecer que Chantix® no estaba relacionado con efectos neuropsiquiátricos adversos. Los usuarios de Chantix® tenían menos afecciones comórbidas que los pudieran poner en riesgo de sufrir efectos neuropsiquiátricos adversos, sugiriendo que a los pacientes con un historial de enfermedades neuropsiquiátricas se les recetaba preferiblemente NRT, y a los pacientes más saludables se les recetaba preferiblemente Chantix®. Este tipo de parcialidad, junto con otros factores de confusión residuales, puede haber distorsionado la comparación. Otra limitación importante de los estudios de observación es que no abarcaron toda la gama de efectos neuropsiquiátricos adversos que se han visto en los informes espontáneos de efectos adversos posteriores a la comercialización relacionados con el Chantix®.

Aunque los resultados de los estudios de observación parecen tranquilizadores, no evalúan del todo los efectos del Chantix® en efectos adversos neuropsiquiátricos y no se pueden interpretar como que significa que no hay este riesgo con él. Las limitaciones de estos estudios podrían subestimar la incidencia real de efectos adversos neuropsiquiátricos y restringir nuestra capacidad para predecir la dirección del riesgo relativo relacionado con el Chantix®. El necesario ensayo clínico posterior a la comercialización que realiza Pfizer, se diseñó para hacer una determinación del riesgo neuropsiquiátrico más completo y, por ende, podría ofrecer un mejor entendimiento de estos riesgos. Se esperan los resultados del ensayo para fines de 2015.

Todos los estudios neuropsiquiátricos se analizaron el 16 de octubre de 2014 en la Reunión Conjunta de la Comisión Consultiva sobre Medicamentos Psicofarmacológicos de la FDA y la Comisión Consultiva sobre Seguridad y Gestión de Riesgos de los Medicamentos de la FDA

#### **Información para el Paciente:**

- El Chantix® (Vareniclina) puede cambiar el modo en que las personas reaccionan al alcohol.
- Disminuya la cantidad de bebidas alcohólicas que consume durante el tratamiento con Chantix® hasta que conozca cómo afecta su capacidad para tolerar el alcohol.
- Se ha informado que ocurren convulsiones en pacientes tratados con el Chantix®.
- Antes de tomar Chantix®, dígame a su profesional de la salud si toma alcohol, tiene un historial de convulsiones, o si ha tenido depresión u otro problema de salud mental.
- Si usted tiene una convulsión durante el tratamiento con Chantix®, deje de tomar el medicamento y busque atención médica de inmediato.
- Si presenta nerviosismo o agitación, hostilidad, una conducta agresiva, depresión, pensamientos suicidas, o si tiene otros cambios de conducta o pensamiento que no sean habituales en usted, deje de tomar Chantix® y comuníquese de inmediato con su profesional de la salud.
- Lea el inserto para el paciente que recibe junto con el Chantix®. Ahí se explican los riesgos que tiene el uso de este fármaco.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes sobre el Chantix® o si quiere información sobre cómo dejar de fumar.

#### **Información para el Profesional de la Salud:**

- La interacción entre el alcohol y el Chantix® (Vareniclina) en algunos pacientes ha tenido como consecuencia un mayor efecto de intoxicación por el alcohol, a veces relacionado con una conducta agresiva o amnesia.
- Aconseje a los pacientes reducir la cantidad de alcohol que consumen mientras tomen Chantix®, hasta que sepan si el medicamento afecta su tolerancia al alcohol.
- Se ha informado de convulsiones en pacientes tratados con Chantix®.
- Considere el riesgo potencial de sufrir convulsiones en comparación con los posibles beneficios antes de recetar Chantix® a pacientes con un historial de convulsiones u otros factores que pueden reducir el umbral de convulsión.
- Aconseje a los pacientes dejar de tomar Chantix® y procurar atención médica inmediata si experimentan una convulsión durante el tratamiento.
- Aconseje a los pacientes dejar de tomar Chantix® de inmediato si muestran indicios de agitación, hostilidad, conducta agresiva, estado depresivo, o cambios en la conducta o el pensamiento que no sean habituales en ellos, o si tienen pensamientos o conductas suicidas.
- Anime a los pacientes a leer el inserto que reciben con el Chantix.

**Panamá:** De acuerdo a la base de datos de los registros sanitarios existen 2 productos comerciales con registros sanitarios vigentes en nuestro país con el principio activo Vareniclina (Chantix®). A la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) ha recibido 10 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con este principio activo.

Año	Sospechas de reacciones adversas
2011 (7)	Escalofríos, estado depresivo y poliuria
	Inflamación y dolor de estómago, gases.
	Aftas en la boca
	Dolores de cabeza agudos en el día uno del tratamiento y por las tardes.
	Inflamación de estómago, gases, malestar estomacal.
	Insomnio
	Apatía, debilidad, náuseas, falta de apetito
2013 (2)	Tentaciones suicidas
	Tentaciones suicidas
2014 (1)	Epistaxis

Entre el año 2009 y 2014 se emitieron notas informativas referentes a este principio activo relacionadas con la seguridad de este producto. Esas notas informativas son las siguientes:

- ◆ 2009. Nota Informativa: Información para los Profesionales de la Salud: Vareniclina (comercializada como Chantix®) y Bupropión (comercializado como Zyban®, Wellbutrin® y genéricos).  
[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta\\_vareniclina\\_y\\_bupropion.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_vareniclina_y_bupropion.pdf)
- ◆ 2011. Nota Informativa: Información sobre reacciones cardiovasculares con el uso de Vareniclina (Chantix®).  
[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota\\_informativa\\_vareniclina\\_champix\\_-ii.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_informativa_vareniclina_champix_-ii.pdf)
- ◆ 2014. Nota Informativa: 0769/CNFV/DNFD: Tartrato de Vareniclina y Hidrocloruro de Bupropión como terapias para dejar de fumar.  
<http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/vareniclina.pdf>

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas estará próximamente en los trámites de actualización de las monografías e insertos de los medicamentos registrados con Vareniclina con la siguiente información:

Advertencias y Precauciones de uso:

- ◆ Graves acontecimientos neuropsiquiátricos incluyendo, pero no limitado a, la depresión, ideación suicida, intento de suicidio, y el suicidio consumado se han reportado en pacientes que toman Vareniclina. Algunos casos reportados pueden haber sido complicado por los síntomas de abstinencia de la nicotina en los pacientes que dejaron de fumar. Estado de ánimo depresivo puede ser un síntoma de la abstinencia de nicotina. Depresión, raramente incluyendo ideación suicida, se ha reportado en los fumadores que están intentando dejar de fumar sin medicamentos. Sin embargo, algunos de estos síntomas se han producido en los pacientes que toman Vareniclina que continuaron fumando.
- ◆ Todos los pacientes que reciben tratamiento con Vareniclina deben ser observados por síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo cambios en el comportamiento, hostilidad, agitación, estado de ánimo depresivo, y eventos relacionados con el suicidio, incluyendo ideación, el comportamiento y el intento de suicidio. Estos síntomas, así como el empeoramiento de la enfermedad psiquiátrica preexistente y suicidio consumado, se han reportado en algunos pacientes que intentan dejar de fumar mientras toma Vareniclina en la experiencia post-comercialización. Cuando se reportaron los síntomas, la mayoría ocurrieron durante el tratamiento con Vareniclina, pero algunos eran después de la discontinuación de la terapia con Vareniclina.
- ◆ Estos eventos han ocurrido en pacientes con y sin enfermedad psiquiátrica preexistente. Los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor no participaron en los estudios previos a la comercialización de Vareniclina.
- ◆ Asesorar a los pacientes y a sus cuidadores que el paciente debe dejar de tomar Vareniclina y ponerse en contacto con un profesional de la salud inmediatamente si se observa agitación, hostilidad, depresión, o cambios en el comportamiento o pensamiento que no son típicos para el paciente, o si el paciente desarrolla ideas suicidas o comportamiento suicida. En muchos casos posteriores a la comercialización, se informó de la resolución de los síntomas después de la interrupción de Vareniclina, aunque en algunos casos los síntomas persistieron. Por lo tanto, la vigilancia constante y la atención de apoyo deben ser proporcionados hasta que los síntomas se resuelvan.
- ◆ Durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Vareniclina. Algunos pacientes no tenían antecedentes de convulsiones, mientras que otros tenían un historial de trastornos convulsivos que estaban remota o bien controlados. En la mayoría de los casos, el ataque se produjo en el primer mes de tratamiento. Pesar este riesgo potencial frente a los beneficios potenciales antes de recetar Vareniclina en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros factores que pueden disminuir el umbral convulsivo. Asesorar a los pacientes a dejar de Vareniclina y a ponerse en

contacto, con un profesional de la salud, de inmediato si experimentan una convulsión durante el tratamiento.

- ◆ Ha habido informes post-comercialización de los pacientes que experimentan aumento de los efectos intoxicantes del alcohol mientras toma productos con Vareniclina. Algunos casos describen un comportamiento inusual y, a veces agresivo, ya menudo se acompañan de amnesia. Asesorar a los pacientes a reducir la cantidad de alcohol que consumen mientras toma productos con Vareniclina hasta que sepan si el mismo afecta a su tolerancia al alcohol.

Exhortamos a los profesionales de la salud tomar en consideración las recomendaciones que se emiten en esta nota informativa de seguridad para el uso productos con Trimetoprim/Sulfametoxazol, con el fin de gestionar oportunamente los posibles riesgos para los pacientes.

Solicitamos haga extensiva esta Nota Informativa a los Profesionales de la Salud.

Referencias:

1. Food and Drug Administration (FDA). Comunicado de la FDA sobre seguridad de los medicamentos. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm438225.htm>
  - Serafini A., Crespel A., Velizara R., Gelisse P., Varenicline-induced grand mal seizure. *Epileptic Disord* 2010; 12:338.
  - Administración de Alimentos y Medicamentos. Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos: Actualización de la evaluación de seguridad del Chantix® (Vareniclina) y el riesgo de sufrir efectos neuropsiquiátricos adversos. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm>. Publicado el 24 de octubre de 2011.
  - Meyer T.E., Taylor L.G., Xie S., Graham D.J., Mosholder A.D., Williams J.R., y otros, Neuropsychiatric events in Varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction* 2013;108:203-10.
  - Pasternak B., Svanström H., Hviid A, Use of Varenicline versus Bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction* 2013;108:1336-43.
  - Thomas K.H., Martin R.M., Davies N.M., Metcalfe C., Windmeijer F., Gunnell D., Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704.
  - Administración de Alimentos y Medicamentos. Información de la Reunión Conjunta de la Comisión Consultiva sobre Medicamentos Psicofarmacológicos (PDAC, por sus siglas en inglés) y la Comisión Consultiva sobre Seguridad y Gestión de Riesgos de los Medicamentos (DSaRM, por sus siglas en inglés) del 16 de octubre de 2014.
  - <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm418704.htm>. Publicado el 14 de octubre de 2014. Registrado el 6 de febrero de 2015.
  - IMS Health, Total Patient Tracker (TPT). 2013. Datos extraídos en mayo de 2014.
2. Food and Drug Administration (FDA). Full Prescribing Information - Chantix® [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021928s033s034s037lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021928s033s034s037lbl.pdf)

**P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

IC/CNFV-----ÚLTIMA LÍNEA-----

