

## VARENICLINA

**Lara Olivares R, Gómez Rebenaque R. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Cuenca.**

Vareniclina, primer agonista parcial de los receptores nicotínicos comercializado en España, disminuye el ansia de fumar y los síntomas de la abstinencia al dejarlo. Se administra a fumadores que estén motivados para abandonar el tabaco y reciban apoyo complementario. Se dispensa con receta médica y no está financiado por el SNS.

### INDICACIONES (1, 2)

Vareniclina está indicada en adultos para facilitar la deshabituación tabáquica.

### POSOLOGIA (1, 2)

El tratamiento debe iniciarse entre 1 y 2 semanas antes de la fecha en que se dejará de fumar y se mantendrá durante 12 semanas.

La dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día después de la titulación inicial siguiente:

- 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.

La dosis puede reducirse a 0,5 mg dos veces al día en pacientes que no toleran la dosis de 2 mg al día.

Se puede considerar el reducir gradualmente la dosis hacia el final del tratamiento y en los pacientes que al final de las 12 semanas hayan dejado de fumar, se puede añadir un tratamiento adicional de otras 12 semanas a igual dosis, para asegurar el definitivo abandono del tabaco.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Vareniclina se une con mayor afinidad y selectividad que la nicotina a los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ , donde actúa como agonista parcial con menor eficacia intrínseca que la nicotina. Esta 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 del fumar al evitar la unión de nicotina a los receptores  $\alpha 4\beta 2$  (actividad antagonista).

### FARMACOCINÉTICA (1)

Vareniclina se administra por vía oral, sin afectar a su alta biodisponibilidad, los alimentos, ni la hora de administración de la dosis. Presenta cinética lineal y alcanza las concentraciones máximas a las 3-4 horas de la administración. Se distribuye por todos los tejidos incluido el cerebro. El 92% es excretado vía renal, sin sufrir metabolismo, con una semivida de eliminación de, aproximadamente, 24 horas. En adolescentes se observa un aumento del 30% en la concentración máxima y un acortamiento de la semivida de eliminación (10,9 horas). Su farmacocinética no se ve afectada en pacientes con insuficiencia hepática mientras que en insuficiencia renal, a medida que aumenta la afectación aumenta la exposición a Vareniclina, reduciéndose en estos casos la dosis a 1 mg una vez al día. No se recomienda el tratamiento en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal.

### EFICACIA CLÍNICA (3, 4)

En la revisión Cochrane se encuentra la evaluación de seis Ensayos Clínicos (EC) en el 2006 con Vareniclina:

- Gonzales y Jorenby: se trata de EC en fase III, multicéntricos, doble-ciego, aleatorizando a 2.045 pacientes (concluyen 1.249) entre 18 y 75 años, motivados para dejar de fumar, fumadores de 10 o más cigarrillos y que, en el último año, habían estado menos de 3 meses sin fumar. Se administra Vareniclina (1 mg/12 horas), Bupropion (150 mg/12 horas) o placebo durante 12 semanas. Además, se les entregaba una guía de autoayuda, consejo antitabáquico individual-semanal durante el tratamiento y posterior seguimiento. La variable principal es la abstinencia durante las semanas 9 a 12 de tratamiento, confirmada por medición de monóxido de carbono (CO) exhalado y como variable secundaria se estudia la abstinencia hasta la semana 52. Los criterios de exclusión fueron entre otros: cualquier enfermedad grave o inestable en los 6-12 meses previos (diabetes mellitus, EPOC, depresión mayor, psicosis), abuso o dependencia de drogas, IMC (índice de masa corporal)  $<15$  o  $>38$ . Los resultados obtenidos respecto a la variable principal son:
  - Pacientes que alcanzaron la abstinencia durante las semanas 9 a 12 de tratamiento con Vareniclina un 44%, con Bupropion 29,5% y con placebo 17,7%.
  - Pacientes que mantuvieron la abstinencia hasta la semana 52: con Vareniclina 21,9% vs 8,4% placebo en Gonzales y 23% vs a 10,3% en Jorenby. Cuando se comparó con Bupropion en Jorenby la diferencia fue significativa (23% vs 14,6%;  $p=0,004$ , OR 1,77; 95% IC 1,19 - 2,63) pero en Gonzales no (21,9% vs 16,1%,  $p=0,057$ , OR 1,46; 95% IC 0,9 - 2,17).
- Tonstad evaluó Vareniclina como ayuda para la prevención de las recaídas. EC multicéntrico, doble-ciego, aleatorizando 1.206 pacientes (concluyen 957) que habían dejado de fumar en las 12 semanas de tratamiento. Se administra Vareniclina, según posología, o placebo cada 12 horas durante 12 semanas. También reciben consejo antitabáquico individual y seguimiento. Los criterios de exclusión fueron semejantes a los ensayos anteriores. La variable principal es la abstinencia de la semana 13 a la 24, confirmado por medición de CO exhalado. Como variable secundaria, se estudia la abstinencia hasta la semana 52. Se observan diferencias significativas en el grupo que recibió Vareniclina en la semana 24: 70,5% vs 49,6% OR 2,48 ( $p<0,001$ ) y en el grupo de la semana 52: 43,6% vs 36,9% ( $p<0,02$ ).
- La revisión incluye los tres EC anteriores junto a otros dos Nides y Oncken, diseñados para comparar los efectos de diferentes regímenes de dosis en la cesación, tolerancia y

seguridad, obteniéndose a los 12 meses las siguientes OR: Vareniclina vs placebo 3,22 (IC 95%, 2,43 a 4,27) y vs Bupropion, 1,66 (IC 95% 1,28 a 2,16), solamente en Nides.

- Reeves: EC de seguridad del uso a largo plazo de Vareniclina (52 semanas), que mira la prevalencia puntual de la abstinencia vs placebo como resultado secundario: 36,65% vs 7,94%, OR 6,71 (IC 95%, 3,35-13,45).
- En 2008 se publica un EC abierto en fase III, randomizado, multicéntrico, con 746 pacientes que compara Vareniclina (12 semanas, 1 mg/12 h tras la titulación inicial) frente a parches transdérmicos de nicotina (10 semanas, 21 mg/día reduciendo a 7 mg/día). No hubo seguimiento continuado hasta la semana 52. La variable principal es el ratio de abstinencia continua (CAR), bioquímicamente confirmado con el CO exhalado durante las últimas 4 semanas de tratamiento. La variable secundaria, incluye el CAR en las últimas 4 semanas de tratamiento, la semana 24 y la 52, así como medidas de deseo, síntomas de retirada y la satisfacción de fumar.

Los resultados dieron un CAR en las últimas 4 semanas de tratamiento significativamente mayor para Vareniclina (55,9%) frente a parches (43,2%) OR 1,70 (IC 95%, 1,26-2,28 p<0,001). En la sem. 52, el CAR era 26,1% para Vareniclina y 20,3% para parches (OR 1,40, IC 95%; 0,99-1,99 p<0,056) reduciendo significativamente el deseo, síntomas de retirada y la satisfacción de fumar (p<0,001) frente a parches.

### EFFECTOS ADVERSOS (1, 2, 5)

La deshabituación tabáquica se asocia con varios síntomas sin poder diferenciar los efectos asociados al fármaco de los producidos por la retirada de nicotina.

En los EC, cuando ocurrieron reacciones adversas, éstas se iniciaron durante la primera semana de tratamiento, con una gravedad de leve a moderada.

Se determinaron como efectos adversos muy frecuentes: náuseas (32%), insomnio (19%), dolor de cabeza (17,7%) y sueños anormales (13,8%). Otros frecuentes fueron: aumento del apetito, somnolencia, mareos, disgeusia, fatiga, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, molestias estomacales, dispepsia, flatulencia y sequedad bucal.

Durante el período post-comercialización, se han notificado casos de infarto de miocardio y de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento suicida.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

- Contraindicada en la hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.
- No se recomienda en menores de 18 años, ni se dispone de experiencia clínica en pacientes con epilepsia
- No debe utilizarse durante el embarazo y lactancia.
- Puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.
- Se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes, por lo que deben ser advertidos y tratarse con precaución los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

### INTERACCIONES (1)

Vareniclina no tiene ninguna interacción, clínicamente significativa, con otros medicamentos. No se ha estudiado su seguridad y eficacia en combinación con otras terapias para la deshabituación tabáquica.

### CONCLUSIONES

1. Vareniclina, según los EC, aumenta las probabilidades de éxito en deshabituación tabáquica en comparación con placebo y otras terapias farmacológicas.
2. No se establece claramente su efectividad como ayuda a la prevención de recaídas.
3. Los estrictos criterios de exclusión en algunos EC hacen dudar de si los resultados obtenidos puedan ser extrapolables a la población fumadora general.
4. Su reciente comercialización y la continua publicación de estudios junto a la aparición de importantes efectos adversos post-comercialización, hace necesario un riguroso control terapéutico y un seguimiento de la información.

Principio activo	Nombres comerciales y presentaciones	PVP (€)	Posología	Coste Tto. (€)
Vareniclina	Champix® 0,5 mg x 11 comp + 1 mg x 14 comp Champix® 0,5 mg x 56 comp, 1 mg x 28 y 56 comp	54,64 61,19-122,39	Ver posología	360,61
Bupropion	Zyntabac® 150 mg – 30, 60 y 100 comp Quomen® 150 mg – 60 comp	48,92-141,5 86,34	Tto. 9 semanas: días 1-6: 150 mg/24 h, días 7-Fin: 150 mg/12 h	170,82
Parches Transderm de Nicotina	Nicotinell (7, 14, 21 mg/24 h, 7, 14, 21, 28 parches)	23,52-81,5	20 cig/día 7, 14, 21 mg/24 h, 12 sem según tto <20 cig/día 7, 14 mg/24h, 12 sem según tto	245,95 240,16

Fuente: **BOT-PLUS Febrero 2008.** \* Se expresa el Coste Tto. considerando la dosis mayor en cada caso, según Ficha Técnica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Champix®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Fecha de consulta: febrero 2008.
2. Informe público europeo de evaluación EMEA/H/C/699. Disponible en <http://www.emea.europa.eu>.
3. 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. Disponible en <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>.
4. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised, open-label trial.
5. Nota informativa de la AEMPS sobre Vareniclina (Champix®) 2008/1 de 9 de enero: revisión de la información de seguridad en Europa.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000