

### VARENICLINA

**Agonista parcial de los receptores nicotínicos  $\alpha_4 \beta_2$  para la deshabituación tabáquica.**

#### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>(1)</sup>

La vareniclina se une con alta afinidad y selectividad a los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico  $\alpha_4 \beta_2$ , donde actúa como un agonista parcial, al provocar el estímulo del receptor con menor intensidad que la nicotina. Se postula que, como consecuencia, alivia los síntomas de abstinencia nicotínica y de ansia de fumar (actividad agonista) y bloquea el sistema de recompensa y satisfacción asociado al uso continuado de nicotina (actividad antagonista).

#### INDICACIONES<sup>(1)</sup>

Indicado en adultos para dejar de fumar.



#### POSOLÓGIA<sup>(1)</sup>

Se administra por vía oral, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. La dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día después de una titulación semanal según el siguiente esquema:

- Días 1-3: 0,5 mg/24 horas

- Días 4-7: 0,5 mg/12 horas

- Día 8 hasta fin del tratamiento: 1 mg/12 horas

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar y la toma de vareniclina debe iniciarse 1-2 semanas antes de esa fecha.

En aquellos pacientes que no puedan tolerar los efectos adversos deberá reducirse la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg/12 horas.

La duración del tratamiento es de 12 semanas. En pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar, puede considerarse un tratamiento adicional de otras 12 semanas a dosis de 1 mg/12 horas.

El riesgo de recaída es elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. Se puede considerar una reducción paulatina de la dosis en pacientes con un riesgo elevado de recaída.

#### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal:** en insuficiencia renal leve o moderada no es necesario un ajuste de dosis. En insuficiencia renal grave, la dosis recomendada es de 0,5 mg/24 horas durante los primeros 3 días, aumentándola después a 1 mg/24 horas. No se recomienda el tratamiento en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal debido a la limitada experiencia clínica en esta población.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario un ajuste de dosis.

**Niños:** no se recomienda su uso en niños o en menores de 18 años.

#### FARMACOCINÉTICA<sup>(1)</sup>

- **Absorción:** se absorbe casi completamente tras la administración oral, alcanzando la concentración máxima a las 3-4 horas.

- **Distribución:** se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro. Presenta una escasa unión a proteínas plasmáticas (<20%).

- **Metabolismo y eliminación:** experimenta un metabolismo mínimo; el 92% es excretado en orina sin alteraciones y menos del 10% se excreta como metabolitos. La semivida de eliminación es de aproximadamente 24 horas.

#### REACCIONES ADVERSAS<sup>(1)</sup>

En general, las reacciones adversas observadas se iniciaron durante la primera semana de tratamiento y con una gravedad leve a moderada.

El efecto adverso comunicado más frecuentemente en los ensayos clínicos fue **náuseas** (28,6%), que en la mayoría de los casos se produjeron de forma temprana, con una intensidad leve a moderada y raramente llevaron a la retirada.

Otros efectos adversos observados con una frecuencia >10% fueron insomnio (19%), dolor de cabeza (18%) y sueños anormales (14%). La tasa de abandono de tratamiento por efectos adversos fue del 12,9%.

El aumento de peso se ha estudiado en dos de los ensayos<sup>3,4</sup>. Los pacientes que tomaron vareniclina, experimentaron una ganancia de peso similar al grupo control.

Durante el período post-comercialización, se han informado **tendencias suicidas** y **comportamiento agresivo** en pacientes tratados con vareniclina<sup>(2)</sup>.



#### CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES<sup>(1)</sup>

##### CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a alguno de los excipientes que contiene la formulación.

##### PRECAUCIONES

- Los cambios fisiológicos producidos por la deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, haciendo necesario un ajuste de dosis.

- La deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento, se asocia con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas. Debe tratarse con especial precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica así como advertirlos consecuentemente.

- Se recomienda vigilar estrechamente el comportamiento y los cambios de humor durante el tratamiento<sup>(2)</sup>.

- Puede producir somnolencia pudiendo afectar a la capacidad de conducir y de manejar maquinaria<sup>(2)</sup>.

- Al final del tratamiento, la interrupción de éste se asoció a un aumento de la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes.

- Embarazo y lactancia: no existen datos adecuados sobre su uso en mujeres embarazadas por lo que no está indicada. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche materna.

##### INTERACCIONES<sup>(1)</sup>

No se han descrito interacciones clínicamente significativa con otros medicamentos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en combinación con otras terapias distintas para la deshabituación tabáquica.

**Alcohol:** se dispone de datos clínicos limitados sobre cualquier potencial interacción entre el alcohol y vareniclina.

##### EFICACIA<sup>(3-10)</sup>

Se han realizado **4 ensayos clínicos** en fase III en pacientes adultos (18-75 años) fumadores de  $\geq 10$  cigarrillos al día durante el último año y con una buena disposición para dejar de fumar. Los criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus en tratamiento farmacológico, enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, EPOC, antecedentes de cáncer, antecedentes de abuso o dependencia de drogas en los 12 meses previos, tratamiento por depresión mayor en los 12 meses previos, riesgo de convulsiones, uso previo de bupropion, etc.

- **Los dos primeros ensayos**<sup>(3,4)</sup>, con un diseño similar, doble ciego, controlados con placebo y bupropión, evaluaron la eficacia y seguridad de vareniclina para la deshabituación tabáquica.

Consistieron en una primera fase de tratamiento de 12 semanas, en la que se aleatorizaron 2045 pacientes a recibir 1 mg/12 horas de vareniclina, 150 mg/12 horas de bupropión ó placebo; y una segunda fase de seguimiento de 40 semanas postratamiento.

El principal criterio de valoración fue la tasa de abstinencia continuada (TAC) entre las semanas 9 y 12, notificada por los pacientes y confirmada bioquímicamente por la cantidad de monóxido de carbono (CO) exhalado.

El grupo de pacientes tratados con vareniclina presentó una tasa de abstinencia significativamente mayor que el grupo tratado con placebo (44% vs 18%; OR: 3,85; IC 95%: 2,7-5,5; p<0.001 en ambos ensayos) y que el grupo tratado con bupropión (44% vs 30%; OR: 1,93; IC 95%: 1,4-2,7; p< 0,001 en un ensayo<sup>(3)</sup> y 44% vs 30%; OR: 1,9; IC 95%: 1,4-2,6; p<0.001 en el otro ensayo<sup>(4)</sup>).

En un ensayo<sup>(4)</sup>, la TAC durante las semanas 9 a 52 continuó siendo significativamente más alta con vareniclina que con bupropión (23% vs 14,6%; OR: 1,8; IC 95%: 1,2-2,6; p=0,004).

- **Un tercer ensayo<sup>(5)</sup>**, valoró el beneficio de la prolongación del tratamiento con una terapia adicional de 12 semanas. Consistió en una primera fase abierta en la que los pacientes recibieron 1 mg/12 horas de vareniclina durante 12 semanas. Aquellos participantes que, tras este tiempo, habían logrado dejar de fumar (n=1210), fueron aleatorizados a recibir durante 12 semanas más, un tratamiento doble ciego con vareniclina ó placebo, con un seguimiento total de 52 semanas. El principal criterio de valoración fue la TAC durante la fase doble-ciega (semanas 12 a 24), confirmada por el CO exhalado.

La TAC fue significativamente más alta en el grupo tratado con vareniclina, en comparación con el grupo tratado con placebo (71% vs 50%; OR: 25; IC 95%: 1,95-3,2; p< 0.001).

Estos resultados 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 todos los pacientes de la primera fase, la tasa de abstinencia al año sería inferior a la alcanzada en los dos anteriores estudios.

- **El último ensayo<sup>(6)</sup>**, comparó un régimen estándar de tratamiento con vareniclina con un régimen estándar de terapia sustitutiva con nicotina (TSN). En este ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico, los pacientes fueron asignados a recibir 1 mg/12 horas de vareniclina durante 12 semanas ó nicotina transdérmica durante 10 semanas (21 mg/día reduciendo después a 7 mg/día). Continuó con una fase de seguimiento hasta la semana 52. El criterio de valoración principal fue la TAC durante las últimas 4 semanas de tratamiento, confirmada por el CO exhalado. La TAC a la semana 12 fue significativamente más alta para vareniclina que para TSN (56% vs 43%; OR: 1,70, IC 95%: 1,3-2,3; p< 0.001).

En la semana 52 continuó siendo mayor, pero en el límite de la significación estadística (26,1% vs 20,3%; OR: 1.4, IC 95%: 0,99-1,99, p= 0,056)<sup>(7)</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La vareniclina es una nueva opción terapéutica para la deshabituación tabáquica con un mecanismo de acción distinto a las terapias disponibles hasta el momento.
2. Compite con la nicotina por la unión a sus receptores, aliviando los síntomas de abstinencia y bloquea la sensación placentera que experimenta el sujeto al provocar un menor estímulo del receptor.
3. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados, han demostrado que es superior frente a placebo y bupropión en las tasas de abandono tabáquico tanto a corto plazo (12 semanas) como a largo plazo (52 semanas) y frente a la terapia de sustitución con nicotina transdérmica en las tasas de abandono a corto plazo. Sin embargo, debido a la amplitud de los criterios de exclusión, es difícil extrapolar los resultados de los estudios a la población general.

## 4. Debe tenerse especial precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica subyacente y vigilar estrechamente cualquier cambio de humor o comportamiento agresivo.

PRESENTACIONES COMERCIALES	PVP* (€) <sup>(11)</sup>
CHAMPIX® 0,5mg/1mg 11/14 comprimidos recubiertos	54,64
CHAMPIX® 0,5 mg 56 comprimidos recubiertos	122,39
CHAMPIX® 1 mg 28 comprimidos recubiertos	61,19
CHAMPIX® 1 mg 56 comprimidos recubiertos	122,39

\*Precio de venta al público. Receta médica. No financiado

### Comparación con otras alternativas disponibles:

PRINCIPIO ACTIVO	DDD (mg)	Coste/DDD (€)	Coste Tto** (€)
Vareniclina	2	4,38	367,92
Bupropión	300	2,96	165,76
Nicotina (parches)	14	3,07	214,90

\* Dosis Diaria Definida

\*\* Coste de tratamiento calculado según la DDD para un régimen estándar.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Champix®. Ministerio de Sanidad y Consumo <http://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas>
- 2- Vareniclina (Champix®): Revisión de la información de seguridad en Europa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad y Consumo. 9 de Enero de 2008. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2008-1.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2008-1.pdf)
- 3- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken Ch, Azoulay S, Billing CB, et al for the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2006;296:47-55.
- 4- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 Nicotine Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2006;296:56-63.
- 5- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2006;296:64-71.
- 6- Aubin H-J, Bobak A, Britton J R, Oncken C, Billing C B Jr, Gong J, Williams K E, Reeves K R for the Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax 2008;0:1-8.
- 7- Varenicline versus NRT. Prescribing Advice for GPs. February, 12, 2008. Disponible en: <http://www.prescriber.org.uk/?s=varenicline>
- 8- Varenicline (Champix®) for smoking cessation. Rational Assessment of Drug and Research (RADAR). National Prescribing Service (NPS). December 2007.
- 9- Varenicline 1mg tablets (Champix®). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. December 2006.
- 10- Varenicline (Champix®) an aid to smoking cessation. Midlands Therapeutics Review and Advisory Comité (MTRAC). April 2007.
- 11- Catálogo de Medicamentos 2007. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



### MODESTA MEJORA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

**Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó Vindionet (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Gómez Tijero N\*, Sangrador Rasero A\*\*, Casado Casoso S\*\*

**Revisores:** Martín Fuente F\*\*\*, Gutiérrez Revilla JI\*\*\*\*, Gutiérrez Pérez I\*\*\*\*

(\*) Residente de Farmacia Hospitalaria del H.U. Marqués de Valdecilla.

(\*\*) Farmacéuticos Especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencia Santander- Laredo.

(\*\*\*) Médico de de la Unidad de Deshabituación Tabáquica (UDESTA)

(\*\*\*\*) Farmacéuticos especialistas de Área de Atención Primaria Gerencia Torrelavega-Reinosa.