



(Julio 2008)

Caffaratti, M.; Lascano, V.; Mazzieri M.R.

E-mail: cimecord@fcq.unc.edu.ar

VARENICLINA: ADVERTENCIAS SOBRE SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS GRAVES

Introducción

La *vareniclina* es una innovación terapéutica, utilizada en adultos para dejar de fumar. En mayo de 2006 recibió la aprobación de la FDA (Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos) para ser comercializado en Estados Unidos¹ y en septiembre del mismo año de la EMEA (Agencia Europea del Medicamento). Desde abril de 2007 se comercializa en Argentina.

A fines de 2007 y comienzos de 2008 la FDA y la EMEA comunicaron a los profesionales de la salud, advertencias en cuanto al riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas relacionadas con el tratamiento de *vareniclina*. A continuación se amplía la información sobre este tema.

Adicción a nicotina^{2,3}

En la actualidad se cree que, a lo largo de la escala evolutiva, el cerebro ha desarrollado una serie de mecanismos necesarios para la supervivencia del individuo: son los *circuitos cerebrales de premio o de recompensa*. Se supone que las sustancias adictivas actúan en estos sistemas de recompensa sustituyendo a los neurotransmisores naturales, produciendo así un estado de satisfacción. Al activar directamente los mecanismos centrales de reforzamiento. Los efectos reforzadores de gran parte de las sustancias adictivas están relacionados a su acción farmacológica sobre los sistemas dopaminérgicos.

Se conoce cada vez más la base neuroquímica de la adicción a la nicotina. Se piensa que sus propiedades adictivas, son mediadas por su acción como agonista de los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$, que lleva a una estimulación de la liberación de dopamina.

Mecanismo de acción de vareniclina^{1,3}

La *vareniclina* es un agonista selectivo parcial del receptor nicotínico. Fue diseñada para activar selectivamente el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$, al imitar la acción

de la nicotina y causar una liberación moderada y mantenida de dopamina mesolímbica. Por este motivo, se sugirió que debía contrarrestar los síntomas de abstinencia consecutivos a la baja liberación de dopamina durante los intentos de abandono del hábito de fumar. Sin embargo, como es un agonista parcial de estos receptores, produce aumento del flujo de dopamina, aunque mucho menor que el de la nicotina.

La relación entre la afinidad de enlace y la potencia funcional de la *vareniclina* con los diferentes receptores de nicotina, se está explorando todavía y se necesitan más investigaciones para establecer su mecanismo preciso de acción farmacológica.

En forma adicional, cuando un fumador bajo tratamiento con *vareniclina*, fracasa en su intento por dejar de fumar, el fármaco presenta también actividad antagonista, al prevenir la unión de nicotina a los receptores $\alpha 4\beta 2$.

Advertencias sobre Vareniclina⁴⁻⁷

Posterior a la comercialización de *vareniclina*, se notificaron en Estados Unidos y Europa, síntomas neuropsiquiátricos graves en pacientes que recibían tratamiento con este medicamento. Los síntomas comenzaron unos días o semanas luego de empezar el tratamiento, e incluyeron: cambios de humor; comportamiento agresivo y errático; agitación; depresión; ideación y comportamiento suicida.

Desde mayo de 2006 hasta diciembre de 2007, la FDA recibió 227 reportes de ideación o comportamiento suicida, 397 casos de posible psicosis y 525 reportes de agresión u hostilidad. Del total de casos, se recibieron 28 reportes de suicidio y 41 amenazas de suicidio, 60 reportes de paranoia y 55 de alucinaciones.

En noviembre de 2007, la FDA informó a los profesionales de la salud acerca de notificaciones sobre ideaciones suicidas y comportamiento agresivo y errático en pacientes que estaban utilizando *vareniclina*. En ese momento, la agencia comunicaba que se desconoce el papel exacto del medicamento en estos casos, dado que el cese del hábito tabáquico, con o sin tratamiento, se asocia con síntomas de abstinencia de nicotina y también con la exacerbación de una enfermedad psiquiátrica subyacente. Sin embargo, no todos los pacientes descritos tenían enfermedad psiquiátrica preexistente y no todos habían dejado de fumar durante el tratamiento.

Además, la FDA informó sobre la existencia de casos de somnolencia que afectó la capacidad de conducir o manejar maquinarias.

En febrero de 2008, la FDA realizó una evaluación de las notificaciones recogidas por el sistema de farmacovigilancia en EEUU. La agencia concluyó que parece cada vez más probable que exista una asociación entre *vareniclina* y los síntomas neuropsiquiátricos graves y solicitó la incorporación de una advertencia en el prospecto del medicamento.

También la EMEA y la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) realizaron advertencias en cuanto a la aparición de síntomas depresivos durante el tratamiento con *vareniclina*, en diciembre de 2007 y enero de 2008 respectivamente.

Las recomendaciones que comunican las agencias son las siguientes:

- La *vareniclina* se debe utilizar exclusivamente bajo prescripción médica.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe informarse a los pacientes en tratamiento a este respecto.
- En el caso de que, en un paciente en tratamiento con *vareniclina*, aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Otros datos importantes:

- El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos de EEUU, llevó a cabo una investigación de los reportes de *vareniclina* recibidos por la FDA hasta diciembre de 2007. Además de los síntomas neuropsiquiátricos ya mencionados, fueron informados eventos adversos graves, como lesiones provocadas por accidentes de tránsito vehicular, caídas, pérdida de conciencia, confusión y disturbios visuales. Aunque aún no se ha determinado la relación causal de *vareniclina* con estos eventos adversos, la Administración Federal de Aviación de EEUU, prohibió a los pilotos el uso de *vareniclina*.
- Los síntomas depresivos también se han notificado en relación con otros medicamentos para dejar de fumar que no son sustitutos de la nicotina, como bupropion.
- Los pacientes con enfermedades psiquiátricas, fueron excluidos de los estudios de pre-comercialización de *vareniclina*.

Información adicional sobre vareniclina

Efectos adversos^{1, 9,10}

En la tabla 1, se listan todas las reacciones adversas de *vareniclina* que ocurrieron con una incidencia mayor que placebo de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas: Clasificación por órganos y sistemas

Frecuencia^a	Infecciones
Poco frecuentes	Bronquitis, nasofaringitis, sinusitis, infección fúngica, infección viral
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, disminución del apetito, polidipsia
	Trastornos psiquiátricos
Muy frecuentes	Sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	Reacción de pánico, bradifrenia, pensamiento anormal, cambios de humor
Raras	Euforia, alucinaciones, psicosis
	Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia, mareos, disgeusia
Poco frecuentes	Temblores, coordinación anormal, disartria, hipertonía, inquietud, disforia, hipoestesia, hipogeusia, letargo, libido aumentado, libido disminuido, amnesia, parosmia, síndrome de las piernas inquietas, síncope, agresión, desorientación, labilidad de ánimo, pensamiento anormal
Raras	Disartria, trastornos del equilibrio, accidente cerebrovascular, convulsiones, parálisis de los nervios craneales, esclerosis múltiple, nistagmo, accidente isquémico transitorio
	Trastornos cardíacos
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, palpitaciones, angina de pecho, arritmia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, infarto de miocardio, taquicardia sinusal
Raras	Flutter auricular, enfermedad arterial coronaria, síndrome coronario agudo, cor pulmonale
	Trastornos oculares
Poco frecuentes	Escotoma, decoloración escleral, dolor ocular, midriasis, fotofobia, miopía, aumento de lagrimeo, conjuntivitis, xerofthalmia, irritación ocular, visión borrosa, deficiencia visual
Raras	Ceguera nocturna adquirida, ceguera transitoria, cataratas subcapsulares,

	trastorno ocular-vascular; fotofobia, flotadores vítreos, defectos del campo visual
	Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes	Tinnitus
Raras	Pérdida de la audición, Enfermedad de Ménière
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes	Disnea, tos, ronquera, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta, congestión del tracto respiratorio, congestión de los senos nasales, goteo postnasal, rinorrea, ronquido
Raras	Bradipnea, pleuritis, embolismo pulmonar
	Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, molestias estomacales, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal
Poco frecuentes	Hematemesis, hematoquezia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales, heces anormales, eructación, estomatitis aftosa, dolor gingival, lengua saburral, alteraciones en el gusto, disfagia, enterocolitis, hemorragia digestiva, esofagitis
Raras	Úlcera péptica, obstrucción gastrointestinal, pancreatitis aguda
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes	Erupción cutánea generalizada, eritema, prurito, acné, hiperhidrosis, sudores nocturnos, rash cutáneo, dermatitis, eczema, psoriasis, urticaria, xerosis
Raras	Fotosensibilidad
	Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes	Rigidez de articulaciones, espasmos musculares, dolor de la pared torácica, costocondritis, aumento de las enzimas musculares
Raras	Miositis
	Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes	Glucosuria, nicturia, poliuria. nefrolitiasis, anormalidad de orina, síndrome uretral

Raras	Insuficiencia renal aguda, retención urinaria
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes	Menorragia, secreción vaginal, disfunción sexual
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes	Fatiga
Poco frecuentes	Molestias de pecho, dolor de pecho, pirexia, sensación de frío, astenia, trastorno del ritmo de sueño circadiano, malestar, quiste
Raras	Hipersensibilidad a fármacos
	Exploraciones complementarias
Poco frecuentes	Aumento en la presión arterial, depresión del segmento S-T y amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma, frecuencia cardíaca aumentada, prueba anormal de la función hepática, recuento de plaquetas disminuido, aumento del peso corporal, semen anormal, proteína C-reactiva aumentada, calcio en sangre disminuido
Raras	Leucocitosis, trombocitopenia, esplenomegalia, hiperpotasemia, hipoglucemia
^a FRECUENCIAS: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).	

La deshabituación tabáquica, ya sea con o sin tratamiento farmacológico, se asocia con varios síntomas. Por ejemplo, se han descrito disforia o depresión; insomnio, irritabilidad, frustración o ira; ansiedad; dificultades para concentrarse; inquietud; disminución en el ritmo cardíaco; aumento del apetito y aumento del peso corporal.

Precauciones y contraindicaciones ¹

Debe evitarse el uso de *vareniclina* en las siguientes circunstancias:

- Enfermedad renal
- Falla renal
- Deterioro renal
- Depresión
- Ideación suicida
- Trastorno bipolar
- Esquizofrenia
- Embarazo
- Lactancia
- Pacientes ancianos
- Pacientes pediátricos
- Conducción de vehículos

Dosificación ^{1,9}

La *vareniclina* se administra por vía oral. El tratamiento debe iniciarse una o dos semanas antes de la fecha fijada por el paciente para dejar de fumar. La dosis recomendada es:

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

Dosis Máximas:

- Adultos: 1 mg dos veces al día.
- Ancianos: 1 mg dos veces al día.
- Adolescentes: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.
- Niños: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

El tratamiento con *vareniclina* dura 12 semanas. En los pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar con éxito, puede considerarse un tratamiento adicional de 12 semanas con una dosis de 1 mg dos veces al día.

En aquellos pacientes que no puedan tolerar los efectos adversos deberá reducirse la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día.

Para su administración se recomienda tomar un vaso lleno de agua y después de las comidas.

En los pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis.

En los pacientes con insuficiencia renal, las recomendaciones son las siguientes:

-Clearance de creatinina > 50 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.

-Clearance de creatinina ≤ 50 mL/min: ajustar la dosis máxima a 0,5 mg dos veces al día.

Propiedades farmacocinéticas ⁹

Las concentraciones plasmáticas máximas de *vareniclina* ocurren generalmente a las 3-4 horas después de la administración. Después de la administración de dosis múltiples orales a voluntarios sanos, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario a los 4 días. La absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de *vareniclina* no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis.

La vareniclina se distribuye en los tejidos, incluyendo el cerebro y su volumen de distribución aparente llega a los 415 litros (% CV = 50) en estado estacionario. Su unión a proteínas plasmáticas es baja (< 20%) e independiente tanto de la edad como de la función renal.

La *vareniclina* experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 24 horas y se produce principalmente por la filtración glomerular y por secreción tubular activa a través del transportador catiónico orgánico, OCT2.

Interacciones^{1,9}

No han sido identificadas interacciones clínicamente significativas con digoxina, warfarina, nicotina transdermal, bupropion, cimetidina y metformina. Sin embargo, los cambios fisiológicos que se producen al abandonar el hábito tabáquico, pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de algunos medicamentos como teofilina, warfarina e insulina. Por esta razón puede ser necesario un ajuste posológico de los fármacos mencionados.

Los estudios in vitro indican que no es probable que *vareniclina* modifique la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450.

No existen datos suficientes sobre cualquier interacción potencial entre el alcohol y *vareniclina*.

Embarazo y Lactancia^{9,10}

Según la clasificación de la FDA de los medicamentos permitidos para ser usados durante el embarazo, la *vareniclina* pertenece a la categoría C. No se dispone de datos suficientes sobre el uso de *vareniclina* en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. La *vareniclina* no debe utilizarse durante el embarazo.

Si bien no han sido reportados estudios sobre la excreción de *vareniclina* en la leche humana, sí se conoce su eliminación en la leche de animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas⁹

La *vareniclina* puede producir mareos y somnolencia y por lo tanto puede afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinarias y vehículos. Deberá indicarse a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria compleja o realicen actividades potencialmente peligrosas hasta que conozcan si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

Especialidades farmacéuticas que contienen vareniclina ¹¹

En Argentina la *vareniclina* está autorizada por ANMAT para ser expendida con la condición “venta bajo receta” y es comercializada por el laboratorio Pfizer, con el nombre de Champix[®].

Bibliografía

1. Gold Standard Multimedia. Clinical Pharmacology [en línea] Acceso: 18/07/08. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
2. a- Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª edición. Barcelona, España: Masson. 1999. b- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ª ed. USA: Mc Graw-Hill; 2006
3. Bireme. Portal Cochrane BVS [en línea] Acceso:18/07/08 Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=es&lib=COC>
4. Food and Drug Administration. MedWatch. FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [en línea] EEUU. Acceso: 21/07/08. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/>
5. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. [en línea] Londres. Reino Unido. Acceso: 18/07/08 Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/Champix_Q&A_59565807en.pdf
6. Institute for Safe Medication Practices. Strong Safety Signal Seen for New Varenicline Risks [en línea] EEUU. Acceso: 21/07/08. Disponible en: <http://www.ismp.org/docs/vareniclineStudy.asp>
7. Agencia Española del Medicamento [en línea] Madrid. España. Acceso: 18/07/08. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/vareniclina-enero08.htm>
8. First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape. Medscape DrugInfo [en línea] New York Acceso: Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/574976>
9. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. [en línea] Londres. Reino Unido. Acceso: 18/07/08 Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/59551607en.pdf>
10. Thomson Micromedex Drugdex[®] System [en línea] Acceso: 30/04/08. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
11. Alfabetas SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Acceso: 24/07/08 Disponible en: <http://www.alfabetas.net>