

# FINANCIACIÓN DE FÁRMACOS PARA LA DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

## SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ FÁRMACOS PARA LA DESHABITUACIÓN TABÁQUICA (TABLA)
- ▶ CRITERIOS DE FINANCIACIÓN DE BUPROPIÓN Y VARENICLINA
- ▶ ASPECTOS A TENER EN CUENTA AL INICIAR EL TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA
- ▶ BUPROPIÓN: ASPECTOS DE SEGURIDAD
- ▶ VARENICLINA: ASPECTOS DE SEGURIDAD

## INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es una enfermedad crónica y adictiva y es la primera causa de morbilidad evitable. Las medidas de mayor impacto para disminuir la prevalencia del consumo de tabaco son las de control: el aumento de precios, los espacios sin humo, la prohibición de la publicidad, las campañas sanitarias y también, de forma sinérgica y complementaria, la financiación del tratamiento farmacológico del tabaquismo<sup>1</sup>.

La orientación cognitivo conductual, que incluye el consejo breve y el apoyo intensivo individual o grupal, es el tratamiento básico para ayudar a dejar de fumar. El tratamiento farmacológico es una medida complementaria, que aumenta las posibilidades de abandono, obteniéndose mejores resultados con la combinación de ambos<sup>1,2</sup>.

Los fármacos actualmente usados en el tratamiento del tabaquismo son: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión y vareniclina (ver tabla 1). Todos ellos han demostrado ser eficaces, pudiendo llegar a duplicar las posibilidades de dejar de fumar con respecto a la ausencia del tratamiento al cabo de 12 meses, por lo que las principales guías de práctica clínica proponen ofrecer tratamiento farmacológico a las personas que quieran dejar de fumar, excepto en caso de contraindicación<sup>3</sup>.

En 2008 se elaboró un boletín sobre deshabituación tabáquica donde se revisaban las herramientas disponibles para ayudar a los pacientes a dejar de fumar, entre ellas el tratamiento farmacológico<sup>4</sup>. Debido a la inclusión en la financiación del Sistema Nacional de Salud de algunas presentaciones de bupropión y vareniclina, en este boletín se actualizan las distintas opciones farmacológicas para ayudar a dejar de fumar, profundizando en los aspectos de seguridad de los dos fármacos financiados.

Tabla 1. Fármacos para la deshabituación tabáquica

Fármacos	Parches de nicotina	Chicles de nicotina	Comprimitos de nicotina para chupar	Solución de nicotina para pulverización bucal	Bupropión comprimidos (Zyntabac®)	Vareniclina comprimidos (Champix®)
<b>Presentación y precio</b>	Parches de 24 horas: 7 mg, 14 mg y 21 mg.  Parches de 16 horas: 10 mg y 15 mg. <b>2,5€ a 2,8€/día.</b>	Chicles de 2 mg y 4 mg. <b>3,2€ a 7,8€/día (‡).</b>	Comprimitos de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg y 4 mg <b>3,8€ a 9€/día (‡).</b>	Solución de 1 mg/pulsación. <b>9,6€/día (‡).</b>	150 mg, 30 comprimidos. <b>PVP: 16,25€*.</b> 150 mg 60 comprimidos. <b>PVP: 32,5€*.</b>  Coste tratamiento completo financiado para el paciente: <b>4,88€</b> (7 semanas) o <b>6,5€</b> (9 semanas). 150 mg 100 comprimidos. <b>PVP: 142,34€.</b> <b>No financiado.</b>	0,5 mg, 56 comprimidos. <b>PVP: 97,88€* o 135€.</b> 0,5 mg, 11 comprimidos + 1 mg 42 comprimidos. <b>PVP: 90,62€* o 125€.</b> 1 mg, 56 comprimidos. <b>PVP: 94,26€* o 130,01€.</b>  Coste tratamiento completo financiado para el paciente: entre <b>27,91€ y 167,48€*</b> . 1 mg, 112 comprimidos. <b>PVP: 182,28€.</b> <b>No financiado.</b>
<b>Dosis habitual/ Duración del tratamiento</b>	Empezar a usar el parche el día elegido para dejar de fumar.  Parches de 24 horas: 3-4 semanas: 21 mg 3-4 semanas: 14 mg 3-4 semanas: 7 mg  Parches de 16 horas: 8 semanas 15 mg 4 semanas 10 mg  Un parche al día. Duración máxima: 12 semanas.	Iniciar con 2 o 4 mg en función de la dependencia, intensidad de los síntomas o nº de cigarrillos. Dosis habitual: 8-12 chicles/día. Probar pautas de dosificación fijas (1 chicle/1-2 horas). Máximo 25 chicles/día de 2 mg, y 15 chicles/día de 4 mg. Reducir gradualmente e interrumpir cuando se estén usando 1-2 chicles/día. Duración máxima: 6 meses.	Iniciar con 1, 1,5, 2 o 4 mg en función de la dependencia, intensidad de los síntomas o nº de cigarrillos. Dosis habitual: 8-12 comprimidos/día. Probar pautas de dosificación fijas (1 comprimido/2 horas). Máximo 30 comprimidos/día de 1 mg o 15 comprimidos/día de 1,5, 2 o 4 mg. Reducir gradualmente e interrumpir cuando se estén usando 1-2 comprimidos/día. Duración máxima: 6 meses.	1 o 2 pulverizaciones cuando aparecen las ganas de fumar. No pasar de 2 pulsaciones/ de una vez o 4 pulsaciones/hora. Máximo 64 pulsaciones/día. Reducir gradualmente e interrumpir cuando se estén usando 2-4 pulsaciones/día. Duración máxima: 6 meses.	Iniciar el tratamiento 1-2 semanas antes de la fecha elegida para dejar de fumar. Días 1-3: 1 comprimido de 0,5 mg/ día. Días 4-7: 1 comprimidos de 0,5 mg, 2 veces al día. Día 8-hasta final del tratamiento (12 semanas): 1 comprimido de 1 mg, 2 veces al día. Si no se toleran los efectos adversos: reducir la dosis a 0,5 mg 2 veces al día. Puede considerarse una duración adicional de otras 12 semanas (no financiado). IR grave: día 1-3: 0,5mg/día, luego 1 mg 1 vez al día. No recomendado en IR terminal.	Iniciar tratamiento 1-2 semanas antes de la fecha elegida para dejar de fumar. Días 1-3: 1 comprimido de 0,5 mg/ día. Días 4-7: 1 comprimidos de 0,5 mg, 2 veces al día. Día 8-hasta final del tratamiento (12 semanas): 1 comprimido de 1 mg, 2 veces al día. Si no se toleran los efectos adversos: reducir la dosis a 0,5 mg 2 veces al día. Puede considerarse una duración adicional de otras 12 semanas (no financiado). IR grave: día 1-3: 0,5mg/día, luego 1 mg 1 vez al día. No recomendado en IR terminal.
<b>Instrucciones</b>	Utilizar sobre piel seca, con poco vello y sin lesiones. Rotar las zonas donde se aplique el parche.	Masticar el chicle de 5 a 10 veces hasta percibir un sabor "picante", y colocarlo entonces entre la encía y la mejilla. Cuando disminuya el sabor volver a masticar (ir cambiando el sitio de colocación). Repetir esta operación durante 30 minutos.  Evitar tomar café o líquidos acidificantes (zumos, refrescos). Evitar comer y beber 15 minutos antes.	Chupar el comprimido lentamente hasta percibir un sabor picante, y colocarlo entre la encía y la mejilla. Cuando disminuya el sabor volver a chupar (ir cambiando el sitio de colocación).	Cargar el dispensador. Apuntar dentro de la boca, evitando los labios. No inhalar durante la administración y evitar tragar en los segundos posteriores a la pulverización.	Tomar los comprimidos enteros, sin masticar. Administrar la última toma lo antes posible para evitar el insomnio. No duplicar dosis en caso de olvido y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Puede afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria compleja.	Tomar los comprimidos enteros con un vaso de agua y con el estómago lleno. Si se olvida una dosis, tomar cuanto antes, a no ser que falten 4 horas o menos para la siguiente toma. No duplicar la dosis en caso de olvido. Puede afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria compleja.

IR: insuficiencia renal, IH: Insuficiencia hepática

(‡) Se ha calculado el precio para el máximo de unidades/día. Chicles: 25 unidades de 2 mg o 15 unidades de 4 mg. Comprimidos: 30 unidades de 1 mg o, 15 unidades de 1,5 mg, 2 mg o 4 mg. Pulverizador: 64 pulsaciones.

(\*) Presentación financiada. Con bupropión el paciente paga el 10%, 40%, 50% o 60% del precio financiado, según la aportación que le corresponda al paciente. Vareniclina tiene distinto PVP en función de si está financiado o no.

## CRITERIOS DE FINANCIACIÓN DE BUPROPIÓN Y VARENICLINA

Hasta hace pocos meses, debido al coste y a la falta de financiación, se infrutilizaba el tratamiento farmacológico para la deshabituación tabáquica<sup>5</sup>. Una revisión sistemática Cochrane concluyó que la financiación total del tratamiento farmacológico, en comparación con la ausencia de financiación, aumenta de forma estadísticamente significativa la proporción de fumadores que intentan dejar de fumar, la utilización de tratamientos y el número de fumadores que logran dejarlo<sup>6</sup>. En nuestro medio, un ensayo clínico pragmático ha confirmado el efecto positivo de la financiación total de los fármacos, aumentando las tasas de abstinencia autorreportada a los 12 meses con respecto a la no financiación de 9,6% a 15,4%<sup>5</sup>.

Desde el 1 de enero de 2020 se han incluido en la financiación del Sistema Nacional de Salud algunas presentaciones de los medicamentos Champix® (Vareniclina) y Zyntabac® (Bupropión) para tratamientos de deshabituación tabáquica en determinadas circunstancias. (Acuerdos CIPM 30/09/2019 y 30/10/2019). Las diferentes presentaciones de TSN no están financiadas, por decisión de los laboratorios comercializadores.

Para realizar la prescripción del medicamento, y que éste sea financiado, los pacientes deben estar incluidos en un Programa de Apoyo (individual y/o grupal) de deshabituación tabáquica y, en Osakidetza, deben tener cumplimentados los formularios corporativos de intervención tabáquica en Osabide Global (valoración inicial y sucesiva).

Los pacientes tienen que cumplir las siguientes condiciones:

- Edad mayor de 18 años.
- Que tengan motivación expresa de dejar de fumar que se pueda constatar con un intento de dejar de fumar en el último año.
- Que fumen 10 o más cigarrillos al día y tengan además un alto nivel de dependencia, calificado por el test de Fagerstrom  $\geq 7$ .

Además, es importante considerar los siguientes aspectos prácticos:

- La prescripción será siempre electrónica y de tipo "aguda"; para que ésta sea financiada, se debe activar la marca "Deshabituación" en Presbide.
- La prescripción, en este caso, se debe realizar por nombre comercial.
- Cada prescripción se realizará por un envase, lo que equivale a un mes de tratamiento, debiéndose valorar la evolución de la efectividad del tratamiento con carácter previo a la emisión de la siguiente prescripción.
- El tratamiento se financiará durante un máximo de 3 meses y un intento anual por paciente.
- En el caso de que se requiera cambio de medicamento por reacciones adversas, también se financiará este segundo tratamiento.
- No es una financiación total, sino que se abonará la cuantía en función a la aportación farmacéutica que corresponda a cada persona (condiciones de [copago farmacéutico](#)).
- A las personas que no cumplan las condiciones anteriores también se les puede prescribir el tratamiento farmacológico, pero en estos casos no estará financiado.

En el documento [Novedades Presbide: TRATAMIENTO DESHABITUACIÓN TABÁQUICA](#), se informa detalladamente de los pasos a seguir para realizar las prescripciones financiadas de estos medicamentos.

La inclusión de bupropión y vareniclina en la financiación puede generar consultas por parte de los pacientes. Pueden ser de utilidad para ellos dos fichas de "ibotika-información ciudadana sobre medicamentos" elaboradas recientemente:

- [Stop a los malos humos: vareniclina \(Champix\)](#).
- [Stop a los malos humos: Bupropión \(Zyntabac\)](#).

## ASPECTOS A TENER EN CUENTA AL INICIAR EL TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

Si bien está establecido que el abandono del tabaco tiene claros beneficios para la salud, la deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento, se ha asociado con cambios de humor y del comportamiento, insomnio y aumento de peso, entre otros<sup>7</sup>.

El hecho de dejar de fumar puede afectar a los medicamentos que previamente esté tomando el paciente. El tabaco produce un aumento de la actividad del isoenzima CYP1A2, por lo que al dejar de fumar puede disminuir el aclaramiento de medicamentos metabolizados por esta enzima, con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos y riesgo de toxicidad. Aunque en la mayoría de los casos esta interacción no es clínicamente significativa, con algunos fármacos como teofilina, clozapina, erlotinib, olanzapina y riociguat, y en general con los medicamentos de estrecho margen terapéutico, puede ser necesario un ajuste de dosis o un seguimiento más estrecho cuando se empiece o se deje de fumar<sup>7,8</sup>.

## EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tanto la TSN (parches, comprimidos para chupar, chicles o pulverizador bucal), como bupropión o vareniclina, han demostrado eficacia para ayudar a dejar de fumar. No hay evidencia concluyente sobre qué fármaco se debe utilizar como primera opción, por lo que en general, la elección del tratamiento debe ser individualizada en función de las características y preferencias de los pacientes y los efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos<sup>2,9</sup>.

En una revisión sistemática Cochrane, la vareniclina presentó mayor tasa de abstinencia que bupropión a los 6 meses (23,8% frente a 17,1%) y a los 12 meses (21,1% frente a 13,9%), y también mayor que la TSN en parches (23,7% frente a 18,9% a los 6 meses)<sup>3</sup>. En otra revisión sistemática, la combinación de distintas formas de TSN fue más eficaz en lograr la deshabituación del tabaco que el uso de una sola modalidad de TSN<sup>10</sup>.

La elección del tratamiento en función de la comorbilidad u otros condicionantes se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Elección del tratamiento según la comorbilidad u otros condicionantes<sup>2,7</sup>.**

	Opción más favorable	Precaución /Evitar
Convulsiones	TSN, vareniclina.	Bupropión está contraindicado.
Enfermedad cardiovascular estable	TSN, vareniclina, bupropión.	No se ha estudiado en pacientes con infarto o bypass coronario en los últimos dos meses.
Síndrome coronario agudo	TSN: no hay ensayos, pero si consenso general a favor de su uso. Vareniclina: eficacia sin incremento de riesgo cardiovascular.	Bupropión es seguro pero ineficaz en varios ensayos clínicos realizados en pacientes hospitalizados.
Enfermedad mental	TSN, vareniclina o bupropion. Bupropion en depresión.	En trastorno psicótico no está clara la eficacia de la TSN.
Pacientes hospitalizados y periodo preoperatorio	TSN (para evitar síntomas de abstinencia, por la rapidez de acción). Al alta se puede utilizar cualquier fármaco.	
Embarazo y lactancia	Intervención psicosocial sin fármacos asociados. TSN si se requiere tratamiento farmacológico.	Vareniclina y bupropión no recomendados.
Preocupación por la ganancia de peso	Bupropión	
Adolescentes	TSN	
Personas que fuman poco	TSN de elección ya que tiene la ventaja de que se puede ajustar la dosis. También puede utilizarse vareniclina o bupropión.	
Conducción y manejo de maquinaria	TSN	Bupropión y vareniclina: precaución.
Coste para el paciente	Bupropión es la opción más económica.	

## SEGURIDAD: EFECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y CARDIOVASCULARES

La notificación de efectos secundarios graves sobre el estado de ánimo, comportamiento o pensamiento (incluidas ideaciones o comportamientos suicidas) con vareniclina y bupropión, llevó a que en 2009 la FDA incluyera una alerta relativa a estos efectos adversos en la ficha técnica de ambos fármacos y solicitara la realización de un estudio a los laboratorios fabricantes. En este estudio (EAGLES) se aleatorizaron más de 8.000 participantes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos (cohorte psiquiátrica y no psiquiátrica). En ambas cohortes los participantes se aleatorizaron a uno de los cuatro brazos de tratamiento: vareniclina 1 mg/12 horas, bupropión 150 mg/12 horas, parches de nicotina 21 mg/24 horas (control activo) o placebo, durante 12 semanas de tratamiento más 12 adicionales de seguimiento. La variable principal de seguridad fue una variable combinada de 16 síntomas neuropsiquiátricos.

En la cohorte no psiquiátrica, los efectos adversos neuropsiquiátricos ocurrieron con una frecuencia similar (3% aproximadamente) en todos los brazos de tratamiento. En la cohorte psiquiátrica, la incidencia fue mayor en todos los brazos, y además mayor con vareniclina y bupropión (12% aproximadamente) que con placebo (10%), aunque sin diferencias significativas entre ellos. El estudio concluyó que no hay un incremento significativo de eventos adversos neuropsiquiátricos atribuibles a vareniclina o bupropión, en comparación con parches de nicotina o placebo, y que los beneficios de dejar de fumar superan los riesgos de estos medicamentos<sup>11</sup>.

Sin embargo, este estudio no resolvió completamente las dudas sobre seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina y bupropión debido, sobre todo, a sus deficiencias metodológicas (tiempo de seguimiento del estudio de 3 meses, cuando lo recomendado son 6-12 meses, variable principal no validada, baja potencia para detectar reacciones adversas de baja frecuencia) y conflictos de interés. De hecho, las fichas técnicas de ambos fármacos siguen incluyendo la advertencia de posibles síntomas psicóticos y maníacos, así como la advertencia de riesgo de ideación y conducta suicida<sup>7,11,12</sup>.

El estudio de extensión del ensayo EAGLES para valorar la seguridad cardiovascular, no encontró diferencia en los eventos cardiovasculares graves u hospitalización por angina inestable durante un año después del tratamiento de deshabitación con vareniclina, bupropión o TSN en parches, en comparación con placebo. El estudio incluyó personas fumadoras con enfermedad cardiovascular (ECV) estable o factores de riesgo de ECV, pero se excluyeron pacientes fumadores con ECV clínicamente significativa (p. ej. infarto de miocardio o bypass de arteria coronaria) en los dos meses previos<sup>2,13</sup>.

### BUPROPIÓN: ASPECTOS DE SEGURIDAD

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y dopamina. Se desarrolló como antidepresivo y desde el año 2000 tiene indicación autorizada para ayudar a dejar de fumar. Se desconoce el mecanismo por el que potencia la capacidad de abstinencia al tabaco<sup>2,7</sup>.

### SEGURIDAD

El efecto adverso más frecuente es el insomnio (11-40%), pero también lo son la cefalea, mareo, agitación, ansiedad, temblor, falta de concentración, reacciones de hipersensibilidad de tipo cutáneo, alteración del sentido del gusto, sequedad de boca y alteraciones gastrointestinales, entre otros. Los efectos neuropsiquiátricos, el aumento de la presión arterial y del riesgo de convulsiones son menos frecuentes, pero pueden ser potencialmente graves<sup>7</sup>.

Los antidepresivos (bupropión tiene indicación como antidepresivo) se han asociado con aumento del riesgo de comportamiento e ideación suicida, por lo que se requiere seguimiento y advertir de ello al paciente<sup>7</sup>.

Se debe determinar la presión arterial al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes que ya tenían hipertensión, valorando la suspensión del tratamiento si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo<sup>7</sup>.

La incidencia de convulsiones es dosis dependiente (a la dosis habitual de 300 mg/día es del 0,1%), y se ha descrito con más frecuencia en pacientes con otros factores de riesgo de convulsiones<sup>2</sup>. En pacientes que toman medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (p.ej. benzodicepinas, antipsicóticos, antidepresivos, quinolonas), se debe tener especial precaución y utilizar dosis máximas de 150 mg/día durante todo el tratamiento (ver tabla 3). Lo mismo ocurre si el umbral convulsivo está disminuido por el uso abusivo de alcohol, historia de traumatismo craneal, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos<sup>7</sup>.

Recientemente se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en estudios postcomercialización en el Reino Unido, cuando bupropión se ha administrado conjuntamente con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNS). Esto ha llevado a modificar la ficha técnica en ese país.

Por otra parte, durante el tratamiento con bupropión debe evitarse o reducirse al mínimo el consumo de alcohol, ya que, en raras ocasiones se ha notificado la aparición de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de una disminución de la tolerancia al alcohol<sup>7</sup>.

## CONTRAINDICACIONES

Bupropión está contraindicado en<sup>7</sup>:

- Trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones.
- Tumor del sistema nervioso central.
- Pacientes en proceso de deshabitación brusca de alcohol o benzodiazepinas.
- Anorexia o bulimia nerviosa (actual o diagnóstico previo).
- Cirrosis hepática grave.
- Antecedentes de trastorno bipolar.
- Tratamiento concomitante con:
  - IMAO: pueden aumentar el efecto antihipertensivo del bupropión. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de los IMAO irreversibles (rasagilina, selegilina) y el inicio del bupropión, y 24 horas con los IMAO reversibles (moclobemida, safinamida, linezolid).
  - Otros medicamentos que contienen bupropión.

## INTERACCIONES

Bupropión puede modificar el efecto de otros fármacos. También otros fármacos pueden afectar a su metabolismo.

Bupropión es un inhibidor del isoenzima CYP2D6, por lo que la terapia concomitante con otros fármacos con margen terapéutico estrecho y que se metabolizan preferentemente por dicha isoenzima, se debe realizar con precaución. (Ver recomendaciones en tabla 3, símbolo ▲).

Por otra parte, los medicamentos que son sustratos del CYP2B6 y los inhibidores de dicha isoenzima, pueden afectar al metabolismo del bupropión, elevando sus niveles plasmáticos y aumentando la posibilidad de aparición de acontecimientos adversos. A su vez, los medicamentos inductores del CYP2B6 podrían disminuir las concentraciones del bupropión. (Ver recomendaciones en tabla 3, símbolo II).

Bupropión puede dar lugar a un resultado falso positivo en análisis rápidos de orina para anfetaminas<sup>7</sup>.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas con bupropión

Fármaco		Comentario
<b>Antiagregantes plaquetarios:</b> ticlopidina, clopidogrel	II	Controlar el aumento de toxicidad del bupropión por aumento de sus niveles plasmáticos. Se puede requerir disminución de dosis de bupropión <sup>14</sup> .
<b>Antiarrítmicos:</b> (p.ej propafenona, flecainida, procainamida...)	▲	Podría aumentar los niveles plasmáticos de los antiarrítmicos. Iniciar el tratamiento con el antiarrítmico a dosis bajas <sup>7,14,15</sup> .
<b>Antidepresivos</b> (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, duloxetina, vortioxetina...)	⊙	Cuando se inicie bupropión considerar reducir la dosis del antidepresivo y titular gradualmente <sup>7,15</sup> . Con citalopram aumenta también el riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda iniciar a dosis bajas y considerar limitar la dosis máxima a 20 mg/día <sup>14</sup> .

Fármaco		Comentario
<b>Antiepilépticos:</b> carbamazepina, fenitoína	II	Podrían disminuir los niveles plasmáticos de bupropión. Puede ser necesario aumentar su dosis, pero sin exceder la dosis máxima recomendada <sup>14,15</sup> .
<b>Antimaláricos</b>	⊙	Pueden disminuir umbral de convulsiones. Dosis máxima 150 mg/día <sup>7</sup> .
<b>Antiparkinsonianos:</b> Amantadina, levodopa		Posible mayor incidencia de reacciones adversas (náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos) <sup>7</sup> .
<b>Antipsicóticos</b> (haloperidol, clozapina, risperidona, ...)	⊙ ▲	Cuando se inicie bupropión considerar reducir la dosis del antipsicótico y titular gradualmente <sup>7,15</sup> . Con aripiprazol parenteral de liberación inmediata se debe reducir la dosis a la mitad, en el caso de liberación prolongada se requerirá reducción de dosis si se utilizan ambos fármacos durante más de 14 días <sup>14,15</sup> .
<b>Antitiroideos:</b> Carbimazol, Metimazol		El uso conjunto puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Monitorizar enzimas hepáticas <sup>15</sup> .
Betabloqueantes (metoprolol, nevigolol, carvedilol, pindolol, propranolol...)	▲	Puede aumentar la concentración sérica de los betabloqueantes <sup>15</sup> . Monitorizar frecuencia cardíaca, el intervalo PR y la presión arterial <sup>14</sup> . Puede ser necesario reducir la dosis del betabloqueante <sup>7,14</sup> .
<b>Corticoides sistémicos</b>	⊙	Pueden disminuir umbral de convulsiones. Considerar dosis máxima 150 mg/día <sup>7</sup> .
Digoxina	▲	Puede disminuir la concentración sérica de digoxina. Los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropión. Monitorizar niveles de digoxina <sup>7,15</sup> .
Hipérico (Hierba de San Juan)	II	Puede disminuir la concentración de bupropión y/o aumentar el riesgo de efectos adversos dopaminérgicos (p. ej. distonía) <sup>15</sup> .
Metilfenidato, Atomoxetina	▲	Aumenta riesgo de convulsiones con metilfenidato. Atomoxetina: reducir dosis <sup>15</sup> .
Metoclopramida		Puede incrementar niveles de metoclopramida y sus efectos adversos. Dosis máxima: 30 mg/día <sup>15</sup> .
<b>Opioides:</b> (codeína, dextrometorfano, tramadol)	⊙	Tramadol: puede disminuir su respuesta terapéutica, provocar síndrome de retirada de opiáceos, convulsiones y posible síndrome serotoninérgico. Puede requerir ajuste de dosis <sup>14,15</sup> . Codeína: puede disminuir su respuesta terapéutica. Se recomienda usar un opioide alternativo.
Quinolonas	⊙	Pueden disminuir umbral de convulsiones. Dosis máxima 150 mg/día.
Rifampicina	II	Podría disminuir los niveles plasmáticos de bupropión. Puede ser necesario aumentar la dosis <sup>14</sup> .
Tamoxifeno	▲	Bupropión reduce la efectividad de tamoxifeno al disminuir las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo. Evitar el uso concurrente, cuando sea posible.
Teofilina	⊙ ▲	Puede aumentar concentración plasmática de teofilina. Iniciar teofilina con dosis bajas e incrementar gradualmente <sup>14,15</sup> .

⊙ Aumento riesgo convulsiones. Reducir dosis de bupropión a 150 mg/día.

▲ Bupropión afecta la farmacocinética de este fármaco.

II Fármaco que afecta la farmacocinética de bupropión.

## VARENICLINA: ASPECTOS DE SEGURIDAD

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos. Reduce los síntomas de la abstinencia de nicotina y disminuye los aspectos gratificantes derivados de fumar<sup>2</sup>.



## SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas (25-30%), trastornos del sueño (insomnio y sueños extraños), nasofaringitis y cefalea<sup>2,7</sup>. También son relativamente frecuentes las alteraciones gastrointestinales (estreñimiento, vómitos y flatulencia), erupción cutánea, prurito, depresión, somnolencia, mareos, aumento de peso, mialgias y artralgias, entre otros. Se han notificado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de episodios convulsivos, aunque es un efecto adverso poco frecuente<sup>7,15</sup>.

Por su gravedad, aunque son poco frecuentes o raras, destacan las reacciones cutáneas graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, y angioedema<sup>7</sup>.

Como se ha comentado, inicialmente la vareniclina también se relacionó con posibles efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares. En el ensayo EAGLES, los pacientes tratados con vareniclina no presentaron tasas de efectos neuropsiquiátricos significativamente superiores que los que recibieron placebo, tuvieran o no enfermedades psiquiátricas subyacentes<sup>11</sup>. Estudios posteriores tampoco han mostrado incremento del riesgo de intento de suicidio o suicidio<sup>2</sup>.

Parece poco probable que la vareniclina se asocie con un aumento clínicamente significativo de efectos adversos cardiovasculares en pacientes con bajo RCV. En pacientes de alto RCV, tampoco se ha observado un aumento importante del riesgo, aunque la evidencia es más débil. Es probable que cualquier riesgo cardiovascular derivado de tomar vareniclina, si existe, sea mucho menor que el riesgo derivado de seguir fumando.

Aunque se mantiene la controversia sobre estos posibles efectos, la evidencia actual no contraindica el uso de vareniclina en pacientes con enfermedad cardiovascular o psiquiátrica, aunque se debe hacer un seguimiento más frecuente de estos pacientes. En caso de que aparezca ideación o comportamiento suicida se debe suspender el tratamiento inmediatamente. También se debe advertir al paciente que, en caso de aparecer cualquier síntoma cardiovascular nuevo o empeoramiento de los existentes, soliciten atención médica<sup>2,7</sup>.

No se recomienda su uso en las siguientes situaciones clínicas<sup>7</sup>:

- Embarazo.
- Niños y adolescentes menores de 18 años.
- Enfermedad renal terminal.

Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otras situaciones que produzcan una disminución del umbral convulsivo, así como en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas. En insuficiencia renal grave se precisa disminución de dosis.

También se debe advertir a los pacientes que la interrupción del tratamiento con vareniclina se asocia, en un porcentaje pequeño de casos, a un aumento en la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio.

No se han descrito interacciones clínicamente significativas con vareniclina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Minue C. ¿Financiar fármacos para dejar de fumar? AMF. 2020;16(4):182-183.
2. Pharmacotherapy for smoking cessation in adults. UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-smoking-cessation-in-adults?search=cigarette-smoking-&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-smoking-cessation-in-adults?search=cigarette-smoking-&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)
3. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006103.pub7/full/es?contentLanguage=es>
4. INFAC Deshabitación tabáquica 2008;16(1). Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2008/es\\_def/adjuntos/infac\\_v16\\_n1.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2008/es_def/adjuntos/infac_v16_n1.pdf)
5. Minué-Lorenzo C, Olano-Espinosa E, Del Cura-González I, et al. Subsidized pharmacological treatment for smoking cessation by the Spanish public health system: A randomized, pragmatic, clinical trial by clusters. Tob Induc Dis. 2019;17:64. Published 2019 Sep 5. doi:10.18332/tid/111368. Disponible en: <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/tobacco/index.html>
6. Van den Brand FA, Nagelhout GE, Reda AA, et al. Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD004305. Published 2017 Sep 12. doi:10.1002/14651858.CD004305.pub5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483741/>
7. Fichas técnicas. <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>.
8. Hodgson G. What are the clinically significant drug interactions with tobacco smoking? North West Medicines Information Centre. Published 23rd March 2020, updated 27th August 2020. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-are-the-clinically-significant-drug-interactions-with-tobacco-smoking/>

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

9. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008. Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008. Traducción al español: Guía de tratamiento del tabaquismo. Jiménez Ruiz CA, Jaén CR (Coordinadores de la traducción). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. Mayo 2010. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47499/pdf/Bookshelf\\_NBK47499.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47499/pdf/Bookshelf_NBK47499.pdf)
10. Lindson, N., Chepkin, S. C., Ye, W., Fanshawe, T. R., Bullen, C., & Hartmann-Boyce, J. (2019). Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013308/full/es>
11. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropión, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016;387(10037):2507-2520. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0
12. Saiz Fernández LC. FUMANDO ESPERO... Estrategias para la deshabituación tabáquica. BIT. 2017;25(4). Disponible en: [http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C02CFF38-ACC8-4540-9053-07A0C629E14B/419758/Bit\\_v25n5.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C02CFF38-ACC8-4540-9053-07A0C629E14B/419758/Bit_v25n5.pdf)
13. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018;178(5):622-631. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0397. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630702/>
14. Interacciones de fármacos. Micromedex. Disponible en: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/6021CB/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AA3856/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/6021CB/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AA3856/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true)
15. Interacciones de fármacos UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)

Fecha de revisión bibliográfica: julio 2020

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>º</sup> José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

