

CESSAZIONE DEL FUMO DI TABACCO

Linee Guida clinico - organizzative
per la Regione Piemonte

Aggiornamento n° 1
Vareniclina

Settembre 2007

A cura di

Elena Gelormino, Fabrizio Leigheb, Monica Fedele



ASSESSORATO ALLA TUTELA
DELLA SALUTE E SANITÀ

Copia del documento è scaricabile dai siti www.oed.piemonte.it e www.cpo.it

Per contatti rivolgersi a:

Segreteria dell'Osservatorio Epidemiologico Dipendenze della Regione Piemonte

Telefono: 011 40188302

Fax: 011 40188301

E-mail: info@oed.piemonte.it

Servizio Sovrazonale di Epidemiologia della Regione Piemonte c/o ASL 5 di Collegno

Vareniclina per la cessazione dell'abitudine al fumo

Premessa

Il presente aggiornamento si è reso necessario in seguito all'inserimento della vareniclina nel Prontuario Farmaceutico Nazionale, avvenuto il 31 maggio 2007. Il costo del trattamento è a totale carico dell'utente.

Evidenze scientifiche

La revisione sistematica della Cochrane Library [Cahill 2007] ha raccolto gli studi randomizzati e controllati del 2006, raggiungendo un totale di 5.000 partecipanti, di cui 2.451 trattati con vareniclina. I cinque trials che hanno confrontato il farmaco con il placebo hanno dimostrato risultati statisticamente significativi favorevoli al trattamento in studio per tutti gli *endpoints* prescelti. Il *pooled odds ratio* per l'astinenza verificata a 12 mesi è pari a 3,22 (IC 95% 2,43-4,27) a favore dei trattati rispetto al placebo. Il confronto con il bupropione mostra un *pooled odds ratio* pari a 1,66 (IC 95% 1,28-2,16) a favore dei pazienti trattati con vareniclina.

Uno studio [Tonstad 2006], analizzato dalla revisione sistematica di Cahill 2007, ha randomizzato quanti avevano smesso di fumare sottoponendo il gruppo dei trattati a vareniclina per la prevenzione della ricaduta ed i controlli a placebo. L'*odds ratio* riportato da questo studio è significativo con un valore di 1,34 (CI 95% 1,06-1,69), a 52 settimane dalla cessazione, a favore dei trattati.

Le evidenze raccolte in questa revisione suggeriscono l'efficacia del trattamento con vareniclina, ma è necessario considerare come tutti gli studi raccolti, pur essendo metodologicamente validi, siano stati finanziati e gestiti dalla casa farmaceutica produttrice: revisioni sistematiche recenti hanno dimostrato che gli studi finanziati dall'industria tendano, più di altri, ad ottenere risultati favorevoli ai nuovi prodotti sperimentati [Bekelman 2003, Bhadari 2004, Lexchin 2003]. Studi indipendenti sono dunque auspicabili.

La revisione sistematica di Wu [Wu 2006] conferma i risultati della revisione di Cahill ed in più opera un confronto indiretto [secondo Bucher 1997] fra farmaci studiati nei diversi studi presi in esame: confrontando in tal modo vareniclina e nicotina vs placebo, emerge un OR pari a 1,66 (IC 95% 1,17-2,36) a favore della prima.

Lo studio di Williams [Williams 2007] conferma l'efficacia della vareniclina confrontata con placebo, con una prevalenza di astinenza a 52 settimane pari a 36,7% per i trattati con vareniclina e 7,9% con placebo. Anche in questo caso si tratta di uno studio finanziato dalla casa produttrice.

Gli effetti collaterali vengono descritti sia nello studio precedente che, per quanto riguarda il paziente anziano, da Burnstein [Burnstein 2006], anch'esso sostenuto da Pfizer.

Una prima valutazione economica è stata pubblicata nell'aprile 2007 [Jackson 2007]. Lo studio è ambientato nel contesto produttivo industriale nord americano ed ha ricevuto finanziamenti dalla casa produttrice del farmaco. Nell'ottica del datore di lavoro si valuta il risparmio in termini di costi lavorativi e assicurativi conseguente alla cessazione ottenuta con bupropione o con vareniclina. Anche in questo caso i risultati sono favorevoli al trattamento con vareniclina: a fronte di un costo maggiore per l'intervento con vareniclina, sembrano minori i successivi costi indiretti sopportati dall'azienda e dal lavoratore. Gli studi di tipo economico sono in corso di ulteriore analisi.

Bibliografia

- Bekelman JE et al. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. JAMA 2003; 289: 454-465.
- Bhandari M et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. CMA Journal 2004; 170: 477-80.
- Bucher HC et al. The results of direct and indirect treatment comparison in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50: 683-691.
- Burnstein AH et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability after single and multiple oral doses of varenicline in elderly smokers. J Clin Pharmacol 2006; 46: 1234-40.
- Cahill K et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database for Systematic Reviews 2007, Issue 1.
- Lexchin J et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 2003; 326: 1167-76.
- Jackson II KC et al. An employer based cost benefit analysis of a novel pharmacotherapy agent for smoking cessation. J Occup Environ Med 2007; 49: 453-460.
- Tonstad S et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296: 64-71.
- Williams KE et al. A double-blind study evaluating the long term safety of varenicline for smoking cessation. Current Medical Research and opinion 2007; 23: 793-801.
- Wu P et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2006; 6: 300.

Scheda tecnica del farmaco

Vareniclina

Principio attivo	Vareniclina Tartrato.
Classificazione	Agonista parziale altamente selettivo del sottotipo recettoriale $\alpha 4\text{-}\beta 2$ del recettore acetilcolinico della nicotina (nAChRs).
Meccanismo d'azione	Agisce come agonista parziale a livello del recettore nicotinico $\alpha 4\text{-}\beta 2$, stimolando attività mediata dai recettori ma in misura significativamente inferiore rispetto alla nicotina, alleviando i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza. Ha effetto antagonista determinando una riduzione degli effetti della gratificazione e del rinforzo dell'abitudine al fumo impedendo il legame nicotinico ai recettori $\alpha 4\beta 2$, stimolando il sistema dopaminergico mesolimbico, soprattutto nel nucleo accumbens.
Indicazioni	Adiuvante per smettere di fumare in associazione con supporti motivazionali in pazienti nicotino-dipendenti.
Controindicazioni	<i>Gravidanza</i> : se ne sconsiglia l'uso (possibile tossicità sull'embrione); <i>Allattamento</i> : si consiglia di evitarne l'uso (possibile escrezione nel latte materno - sicurezza ed efficacia non valutate in gravidanza ed allattamento). <i>Storia di epilessia</i> : sicurezza ed efficacia non valutate. Possibile esacerbazione di patologie psichiatriche preesistenti (ad esempio depressione). <i>Pazienti pediatrici e di età inferiore a 18 anni</i> : impiego non raccomandato (dati insufficienti su sicurezza ed efficacia). Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Precauzioni	<i>Pazienti con insufficienza renale</i> : non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min) a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min). Nei pazienti con compromissione renale moderata che presentano eventi avversi non tollerati la dose può essere ridotta a 1 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) la dose raccomandata di CHAMPIX è di 1 mg una volta al giorno. La somministrazione deve iniziare alla dose di 0,5 mg una volta al giorno per i primi 3 giorni, per poi essere aumentata ad 1 g una volta al giorno. A causa dell'esperienza clinica insufficiente con CHAMPIX in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale, il trattamento non è raccomandato in questa popolazione di pazienti. <i>Pazienti con compromissione epatica</i> : non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica. <i>Pazienti anziani</i> : non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani. Poiché una riduzione della funzionalità renale è più probabile nei pazienti anziani, il medico prescrittore deve prendere in considerazione le condizioni renali dei pazienti anziani.

Continua

Effetti indesiderati/ reazioni avverse da farmaco	<p><i>Molto comuni</i> ($\geq 1/10$): Alterazione dell'attività onirica, insonnia. Cefalea. Nausea.</p> <p><i>Comuni</i> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Aumento dell'appetito. Sonnolenza, capogiro, disgeusia. Vomito, stipsi, diarrea, distensione addominale, disturbi di stomaco, dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci. Affaticamento.</p> <p><i>Non comuni</i> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Infezioni del torace, disturbi o dolori, infiammazione dei seni. Febbre, sensazione di freddo, sensazione di debolezza o malessere, infezioni virali, respiro corto, tosse, raucedine, dolore ed irritazione alla gola, congestione dei seni, naso gocciolante, russare. Perdita di appetito, sensazione di sete, aumento di peso. Sensazione di panico, difficoltà del pensiero, oscillazioni dell'umore. Tremori, difficoltà di coordinazione, difficoltà nel parlare, perdita di sensibilità al tatto, aumento della tensione muscolare, irrequietezza. Disturbi del ritmo cardiaco, aumento della pressione del sangue, aumento della frequenza del cuore. Disturbi della vista, alterazione del colore del globo oculare, dolore oculare, pupille dilatate, miopia, sensibilità alla luce, lacrimazione profusa. Ronzio alle orecchie. Presenza di sangue nel vomito, irritazione e bruciore allo stomaco, dolore addominale, feci alterate, presenza di sangue rosso nelle feci, eruttazione, ulcere alla bocca, dolore gengivale, lingua impaniata. Eruzioni cutanee, cisti, infezioni fungine, arrossamento della cute, prurito, acne, aumento della sudorazione. Dolore della parete toracica e delle costole, rigidità delle articolazioni, spasmi muscolari. Presenza di glucosio nelle urine, aumento del volume e della frequenza delle urine. Aumento del flusso mestruale, perdite vaginali, alterazioni degli impulsi sessuali e delle prestazioni sessuali.</p>
Interazioni	<p><i>Metformina</i>: Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di metformina. Metformina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di vareniclina.</p> <p><i>Cimetidina</i>: La somministrazione concomitante di cimetidina e vareniclina ha aumentato l'esposizione sistemica di vareniclina del 29% a causa di una riduzione della clearance renale di vareniclina. Non si raccomanda un aggiustamento di dosaggio in caso di somministrazione concomitante di cimetidina in soggetti con funzionalità renale normale o in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. In pazienti con grave compromissione renale, l'uso concomitante di cimetidina e vareniclina deve essere evitato.</p> <p><i>Digossina</i>: Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di digossina allo <i>steady-state</i>.</p> <p><i>Warfarin</i>: Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di warfarin. Il tempo di protrombina (INR) non è stato alterato dalla vareniclina. La stessa cessazione dell'abitudine al fumo può determinare alterazioni della farmacocinetica di warfarin.</p> <p><i>Uso con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo</i>:</p> <p><i>Bupropione</i>: Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di bupropione allo <i>steady-state</i>.</p> <p><i>Terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT)</i>: Quando vareniclina e la NRT per via transdermica sono state somministrate insieme a soggetti fumatori per 12 giorni, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione media sistolica (media 2,6 mmHg) misurata l'ultimo giorno dello studio. In questo studio, l'incidenza di nausea, cefalea, vomito, capogiro, dispepsia e stanchezza è stata superiore per la combinazione vareniclina ed NRT rispetto alla sola NRT.</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX in combinazione con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo non è stata studiata.</p>

Continua

Posologia	<p>Dose raccomandata di vareniclina è 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti della dose effettuati secondo il seguente schema: Giorni 1– 3: 0,5 mg una volta al giorno Giorni 4 – 7: 0,5 mg due volte al giorno Giorno 8 – fine del trattamento: 1 mg due volte al giorno</p> <p>Il paziente deve stabilire una data per smettere di fumare. Il trattamento con CHAMPIX deve iniziare 1-2 settimane prima di questa data.</p> <p>Nei pazienti che non tollerano gli effetti avversi di CHAMPIX la dose può essere ridotta temporaneamente o in modo permanente a 0,5 mg due volte al giorno.</p> <p>Le compresse di CHAMPIX devono essere deglutite intere con acqua. CHAMPIX può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.</p> <p>I pazienti devono essere trattati con CHAMPIX per 12 settimane.</p>
Prodotti	<p><i>Champix (Pfizer Itali Srl)</i> 11 compresse rivestite 0,5 mg + 14 cpr 1 mg ; Classe SSN (C); Ricetta (RR); Prezzo € 51,31 28 compresse rivestite 1 mg Classe SSN (C); Ricetta (RR); Prezzo € 57,46 56 compresse rivestite 1 mg Classe SSN (C); Ricetta (RR); Prezzo € 114,93</p>