



Vareniclina è un principio attivo relativamente recente la cui indicazione terapeutica autorizzata è la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti. Ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio a livello sia europeo sia statunitense nel 2006 e in Italia è stato commercializzato l'anno seguente. Vareniclina si affianca a un altro trattamento farmacologico, già presente sul mercato da diversi anni, bupropione, con indicazione terapeutica sovrapponibile. Poco tempo dopo il suo ingresso nel mercato farmaceutico, il Riassunto del-

le caratteristiche del prodotto (Rcp) di vareniclina è stato modificato sia dall'Agenzia europea (Ema) sia da quella statunitense (Fda) sulla base di una revisione delle reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico potenzialmente correlate al farmaco (1, 3).

Le modifiche implementate nel 2007 (vedi box a pagina 46) tuttavia non hanno chiarito se i sintomi psichiatrici rilevati erano da ricondurre alla sindrome da astinenza da nicotina anche se, in alcuni casi, gli eventi avversi di questo tipo si sono verificati in soggetti che non avevano smesso di fumare (4).

GLI EVENTI AVVERSI SEGNALATI

Al momento dell'immissione in commercio di vareniclina, gli eventi avversi più frequenti rilevati nel corso della sperimentazione clinica erano di tipo gastrointestinale (soprattutto nausea ma anche vomito, dispepsia e flatulenza), insonnia, incubi e mal di testa (5, 6).

Le prime revisioni sul profilo di sicurezza del farmaco relativo al periodo post marketing, pubblicate dalla Fda e dall'Ema, rispettivamente nel novembre e nel dicembre del 2007, hanno evidenziato un aumento degli eventi di tipo neuropsichiatrico, inclusa depressione



Vareniclina: sicurezza già sotto accusa?

Dopo l'immissione in commercio, sono state evidenziate reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico potenzialmente correlate all'uso di questo farmaco. Permangono però alcuni dubbi sul legame tra questi eventi e la mancanza di nicotina e sulla tipologia di pazienti colpiti

DI **MARIA ROSA LUPPINO**
DIPARTIMENTO CLINICO
E SPERIMENTALE DI MEDICINA
E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

e ideazione volta al suicidio ma non avevano esplicitato il numero di eventi potenzialmente correlabili a vareniclina.

Solo recentemente l'Fda (7) ha reso noti i dati relativi alla revisione precedentemente pubblicata. Fino al novembre del 2007 in Usa i report di reazioni di ideazione e comportamenti suicidari correlabili a vareniclina sono stati 153, nell'86 per cento dei quali i sintomi si sono verificati durante il trattamento con il farmaco e la dose assunta, nel 93 per cento dei casi, era quella raccomandata. In circa la metà dei soggetti, gli eventi correlati al suicidio si sono verificati in presenza di una storia precedente di distur-

bi psichiatrici (soprattutto depressione). Secondo la valutazione della Fda, l'associazione tra gli eventi suicidio-correlati e vareniclina è possibile (7).

La prima Agenzia regolatoria che ha fornito informazioni maggiormente dettagliate sul farmaco è stata quella britannica (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Mhra*) che, dal momento della prima commercializzazione di vareniclina (dicembre 2006) fino al dicembre 2007, aveva ricevuto un totale di 1.241 report di sospette reazioni avverse (8). Tra queste, le più numerose hanno confermato quanto già osservato durante gli studi clinici poiché erano re-

lative a eventi gastrointestinali (327 segnalazioni di nausea, 119 di vomito, 69 di dolore addominale, 35 di diarrea) e a disturbi del sonno (63 segnalazioni di insonnia, 35 di incubi e 72 di sogni anomali). Nel periodo di riferimento, tuttavia, nel Regno Unito sono state riportate anche segnalazioni di tipo psichiatrico: 33 report di umore depresso, 86 di depressione, 36 di ideazione suicidaria, 30 di ansia.

L'aggiornamento successivo dell'Agenzia regolatoria britannica sul profilo di rischio di vareniclina ha esteso il periodo di osservazione al 29 settembre 2008 (9): è stato osservato un notevole incre-



LE AVVERTENZE RIPORTATE NEL RCP DI VARENICLINA

Depressione, idee suicide e comportamento suicidario e tentativi di suicidio sono stati segnalati in pazienti che hanno cercato di smettere di fumare [...] nella fase di commercializzazione del prodotto.

Non tutti i pazienti avevano smesso di fumare quando si sono manifestati i sintomi e *non tutti i pazienti presentavano patologie psichiatriche preesistenti*. I medici devono essere consapevoli della possibile insorgenza di una sintomatologia depressiva significativa in pazienti che cercano di smettere di fumare e devono di conseguenza informarne i pazienti. *Il trattamento [...] deve essere interrotto immediatamente* se si osservano agitazione, umore depresso o alterazioni del comportamento [...] oppure se il paziente sviluppa idee suicide o un comportamento suicidario.

mento del numero totale di segnalazioni (3.541 report) tra cui le più comuni sono state ancora i disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni anomali) e le reazioni gastrointestinali (soprattutto nausea e vomito) ma, a destare la maggiore attenzione sono stati gli eventi di tipo psichiatrico. I report di comportamento o pensieri suicidari sono stati 129 tra cui due suicidi portati a compimento, quattro tentativi di suicidio, 118 ideazioni suicidarie, cinque depressioni associate a ideazioni suicidarie (10).

Va posta l'attenzione sul fatto che le reazioni avverse correlate al suicidio sono state riportate in pazienti privi di una storia precedente di disturbi psichiatrici e che non avevano smesso di fumare.

I dati di consumo britannici aggiornati fino al giugno 2008 evidenziavano che vareniclina era stata assunta da circa 450.000 soggetti (9). A fronte delle nuove evidenze, il Mhra raccomandava di sospendere immediatamente il trattamento alla prima osservazione di modifiche del comportamento, di sviluppo di umore depresso o di ideazioni suicidio-correlate (9). Nel frattempo, altre Agenzie regolatorie hanno pubblicato revisioni sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse da vareniclina, raccolte in diversi intervalli temporali. In Canada, a un anno dalla commercializzazione del farmaco (aprile 2007- aprile 2008), a fronte di 708.534 confezioni dispensate, i report di reazioni neuropsichiatriche raccolti sono stati 226 e includevano depressione, agitazione, modifiche nel comportamento, ostilità, ideazione suicidaria e peggioramento di preesistenti disturbi psichiatrici (11).

In Francia, la Commissione nazionale di farmacovigilanza ha notificato che da febbraio 2007 a marzo 2008, sono state raccolte 1.741 segnalazioni di cui 174 gravi. Per la prima volta è stata evidenziata anche sindrome da astinenza, oggetto di 27 segnalazioni (12).

In Australia, fino a ottobre 2008, a fronte di 339 reazioni avverse segnalate, ben il 72 per cento era di tipo psichiatrico (13).

QUESTIONI ANCORA APERTE

Da quanto su riportato, ancora una volta si evince quanto possano essere incomplete le conoscenze sul profilo di sicurezza di un farmaco di nuova commercializzazione, quando si prendono in

considerazione solo le evidenze provenienti dalla sperimentazione clinica. Per vareniclina, le reazioni di tipo neuropsichiatrico non erano state osservate nel corso degli studi clinici a supporto della sua autorizzazione all'immissione in commercio nei quali sembrava associata, prevalentemente, a reazioni di tipo gastrointestinale e a disturbi del sonno. Nonostante il Rcp del farmaco sia stato modificato a fine 2007 sia dall'Emea sia dall'Fda, nessuna delle due Agenzie, in quel momento, ha fornito particolari informazioni sul tipo di reazioni psichiatriche rilevate. Solo l'osservazione di quanto veniva segnalato anche da altre Autorità regolatorie ha permesso di evidenziare che il profilo di sicurezza del farmaco è potenzialmente gravato anche da eventi avversi correlabili a variazioni del tono dell'umore. Rimangono questioni ancora aperte e in particolare se questo tipo di reazioni sia più frequente in soggetti con precedenti fattori di rischio psichiatrico (visto che proprio questo target di pazienti era stato escluso dalla sperimentazione clinica) e se sia correlabile alla mancanza di nicotina (visto che gli eventi psichiatrici si sono verificati anche in soggetti che non avevano smesso di fumare pur essendo in terapia con il farmaco).

Bibliografia

1. European Medicines Agency concludes new advice to doctors and patients for Champix needed. Press release 14 december 2007. www.emea.europa.eu.
2. MedWatch-November 20, 2007: Champix (Vareniclina). www.fda.gov.
3. Champix®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
4. McIntyre RS. Varenicline and suicidality: a new era in medication surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 511-14.
5. Vareniclina. *Dialogo sui Farmaci* 2007; 3: 144-45.
6. La disassuefazione dal fumo. Il ruolo del medico di medicina generale. *Dialogo sui Farmaci* 2008; 4: 160-67.

7. The smoking cessation aids varenicline (marketed as Champix) and bupropion (marketed as Zyban and generics). *FDA Drug Safety Newsletter* 2009; 1: 1-4.
8. Varenicline: safety update. *Drug Safety Update* 2008; 7: 3-4.
9. Varenicline: adverse psychiatric reactions, including depression. *Drug Safety Update* 2008; 4: 2-3.
10. Varenicline: suicidal thoughts and behaviour. *Drug Safety Update* 2008; 12: 2-3.
11. Safety information from Health Canada regarding varenicline. *Reactions Weekly* 2008; 1208: 3.
12. Varénicline (Champix®): des syndromes de sevrage à l'arrêt du médicament. *La Revue Prescrire* 2008; 302: 907.
13. Varenicline: the Australian experience so far. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2008; 27: 22.