

“

CITISINA: PROFILO DI TOLLERABILITÀ, TOSSICOLOGIA CLINICA E IDENTITÀ FITOTERAPICA

”

Con questa terza Newsletter di FeDerSerD Informa sul Tabagismo si continua l'approfondimento sulla Citisina. Analizziamo profilo di tollerabilità, tossicologia clinica e identità fitoterapica.

Viene inoltre presentata la Determina AIFA n. 11-2026 per la classificazione e la rimborsabilità del medicinale RECIGAR (citisina) per l'indicazione: Cessazione dell'abitudine al fumo nei pazienti adulti.

Citisina: Profilo di tollerabilità, tossicologia clinica e identità fitoterapica

Introduzione

Nell'attuale panorama della Medicina delle Dipendenze, la ricerca di opzioni terapeutiche che coniughino efficacia e un profilo di sicurezza maneggevole è costante.

La citisina (o citisiniclina) è un alcaloide quinolizidinico di origine naturale che, dopo decenni di utilizzo empirico in Europa dell'Est, ha ottenuto la "consacrazione" della medicina basata sull'evidenza (EBM) attraverso recenti trials clinici rigorosi.

Per lo specialista, comprendere l'origine della citisina non è un mero esercizio di botanica farmaceutica, ma la chiave per interpretare la sua farmacocinetica ed il suo elevato profilo di tollerabilità rispetto ai competitor di sintesi.

L'origine naturale: dal Laburnum Anagyroides alla farmacopea internazionale

La citisina è il principale alcaloide presente nei semi del Maggiociondolo (Laburnum anagyroides), una pianta della famiglia delle Fabaceae (Leguminosae), caratterizzata da tipiche

inflorescenze costituite da racemi penduli di colore giallo brillante, con fiori simili a farfalle.

I frutti (baccelli) misurano circa 6-8 cm, sono di colore marrone-nero a maturità, pelosi quando giovani.

I semi sono brunastri-neri, notoriamente "velenosi" (contengono la citisina).

Le foglie sono trifogliate, ellittiche, con pagina inferiore spesso pubescente.

La corteccia è liscia, di colore bruno-grigiastro.

La citisina può essere anche estratta da altre piante, come le radici di Sophora flavescens. Storicamente nota come "tabacco dei poveri" o "falsa nicotina", la citisina venne isolata per la prima volta nel 1865 da Husemann e Marne.

Grazie alla sua struttura molecolare (C11 H14 N2O), la citisina agisce come un agonista parziale dei recettori nicotinici dell'acetilcolina, in particolare del sottotipo $\alpha 4\beta 2$ ($\alpha 4\beta 2$ nAChRs), stimolando il rilascio di dopamina in misura moderata, ma sufficiente a mitigare i sintomi della sindrome da astinenza.

Esercita anche azione da antagonista recettoriale;

il legame allo stesso recettore $\alpha 4\beta 2$ nAChRs impedisce infatti alla nicotina eventualmente assunta con la sigaretta di legarsi ad esso, prevenendo così il picco dopaminergico che rinforza il comportamento tabagico (regolatore negativo del meccanismo di reward).

La citisina possiede anche un'affinità di legame per i recettori $\alpha 4\beta 2$ che è significativamente superiore a quella della nicotina stessa.

E' in grado di mimare l'azione della nicotina riducendo i sintomi di astinenza, ma con un'emivita più breve (circa 4.8 ore), garantendo una rapida eliminazione renale (circa il 90% del farmaco viene escreto immodificato), e riducendo altresì il rischio di accumulo e tossicità sistemica.

La mancanza di metabolismo epatico la rende idonea anche in pazienti in politerapia farmacologica, limitando i rischi di interazioni farmacologiche.

Profilo di sicurezza: analisi delle evidenze recenti

Uno dei maggiori timori associati all'uso di alcaloidi naturali riguarda la loro "finestra terapeutica". Alcuni di essi infatti, come digossina, atropina e stricnina, posseggono come noto una dose efficace che è molto vicina alla dose tossica; questa caratteristica, associata alla loro elevata potenza e attività biologica, ne richiede un attento monitoraggio per evitare effetti avversi gravi e avvelenamento.

La lunga esperienza clinica e studi rigorosi nella letteratura recente, hanno dimostrato invece per la citisina un profilo di sicurezza solido, che rende il farmaco molto maneggevole e sicuro, anche in pazienti fragili/comorbidi, associandosi ad una bassa incidenza di eventi avversi (AEs).

Il profilo di sicurezza del farmaco è infatti considerato buono, con la maggior parte degli AEs riportati di gravità lieve o moderata, di tipo prevalentemente gastrointestinali e neuropsichici (Puljević C, 2024).

L'incidenza di eventi avversi con la citisina rispetto al placebo è stata valutata da alcuni studi.

Una meta-analisi ha rilevato che il rischio relativo di reazioni avverse (inclusi nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale superiore e secchezza delle fauci) rispetto al placebo era di

1,10 (IC 95% = 0,95–1,28).

Un'altra revisione sistematica ha evidenziato un aumento degli eventi avversi con la citisina rispetto al placebo e ai sostituti della nicotina, ma un numero inferiore di eventi avversi rispetto alla vareniclina (Tutka P, 2019 - Puljević C, 2024).

A differenza della vareniclina, che è spesso associata a nausea severa (fino al 30% dei pazienti) e disturbi del sonno/incubi vividi, la citisina mostra un profilo di AEs decisamente più blando.

Rispetto alla vareniclina, infatti, la citisina presenta un'affinità recettoriale minore sui recettori della serotonina 5-HT₃, che sembra correlata alla ridotta incidenza in particolare di nausea (Tedesco E, 2025).

Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi gravi (SAE), in uno studio sono riportati cinque decessi e due ricoveri, che si sono verificati in partecipanti che ricevevano sia citisina che placebo. Tuttavia, nessuno di questi SAE è stato valutato come correlato alla citisina (West R, 2011).

Alcuni studi hanno indagato anche il potenziale di embriotossicità della citisina.

In un lavoro sperimentale sono state utilizzate larve di zebrafish, per testare la teratogenicità della nicotina e della citisina, da sole o in combinazione.

La nicotina ha aumentato la mortalità e ritardato la schiusa in modo dose-dipendente.

La citisina non ha influenzato la mortalità in un ampio intervallo di concentrazioni, e il ritardo nella schiusa è stato notato solo a concentrazioni molto elevate (>2 mM).

È interessante notare che la somministrazione congiunta di citisina e nicotina ha parzialmente ridotto gli effetti teratogeni avversi indotti dalla sola nicotina nel modello di zebrafish.

Questo effetto protettivo osservato nello zebrafish potrebbe orientare la ricerca futura relativa alla dipendenza da nicotina o all'esposizione prenatale alla nicotina negli esseri umani (Świątkowski W, 2023).

In sintesi, le reazioni avverse più comuni includono: disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale superiore), secchezza delle fauci.

Vengono comunemente osservati anche effetti ne-

urologici come mal di testa e insonnia.

Altri AEs meno frequenti e comunque di gravità lieve includono: mal di gola, stipsi, rinorrea, intorpidimento della lingua (Mitchell 1951).

È necessario fare chiarezza sulla tossicità del prodotto di derivazione dalla pianta rispetto al farmaco di sintesi.

Sebbene l'ingestione accidentale di parti della pianta di *Maggiociondolo* possa causare quadri tossici (vomito, convulsioni, depressione respiratoria), il dosaggio farmaceutico è rigorosamente controllato.

I protocolli terapeutici standard prevedono, come noto, l'assunzione di 1.5 mg a compressa (fino a un massimo di 9 mg/die nei primi giorni di trattamento).

La dose tossica nell'uomo è stimata essere di gran lunga superiore ai dosaggi massimi previsti dal protocollo di disassuefazione.

Nell'uomo è stata considerata sicura una singola dose di 4.5 mg, che determina concentrazioni medie di citisina plasmatica di 50.8 ± 4.7 ng/mL: tre volte superiori a quelle raggiunte da una singola dose in un comune regime farmacologico (Jeong SH, 2019).

L'overdose da citisina è simile all'intossicazione da nicotina e determina: nausea, vomito, convulsioni, tachicardia, midriasi, cefalea, debolezza fino all'insufficienza respiratoria (Giulietti F, 2020).

La farmacovigilanza decennale nei paesi dell'Est Europa, dove milioni di fumatori hanno utilizzato il farmaco, non ha riportato casi di tossicità grave a dosaggi terapeutici.

Sicurezza in popolazioni di pazienti fragili

Un punto di forza della citisina è stato sottolineato dal lavoro di Tedesco E. et al. (2025), che ha evidenziato la sicurezza del farmaco in una popolazione di 36 pazienti con comorbidità cardiovascolare, ricoverati presso l'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale Universitario di Verona. È stato svolto uno studio osservazionale in cui la citisina è stata somministrata tramite un regime standard di 25 giorni (6 cpr per 3 giorni, successiva graduale riduzione fino a 2 cpr per gli ultimi 6 giorni di trattamento).

Lo studio ha evidenziato la comparsa di AEs di entità lieve-moderata nel 25% dei partecipanti

(insonnia, nausea, cefalea, gastrite, diarrea) e nessun evento avverso grave, né incremento di eventi cardiovascolari.

I tassi di astinenza riportati sono stati del 50.0%, 47.2%, 36.1% a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente.

Essendo il fumo di tabacco una delle cause principali di eventi cardiaci, poter somministrare un farmaco efficace in sicurezza in tali pazienti, rappresenta un vantaggio competitivo fondamentale.

Il lavoro di Prochaska J. et al. (2025), analisi post hoc dei trials clinici ORCA-2 e ORCA-3, ha invece valutato l'efficacia e la sicurezza della citisina versus placebo per la cessazione del fumo nella sottopopolazione di pazienti affetti da Broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD).

Rispetto alla media della popolazione, tali pazienti risultavano mediamente più anziani, con una storia di dipendenza dal fumo di tabacco più lunga, con una maggiore gravità della dipendenza da nicotina e maggiori livelli di depressione.

Inoltre era anche più probabile che avessero sperimentato in precedenza altri metodi o farmaci per sospendere il fumo (tra cui vareniclina o bupropione).

Lo studio non ha evidenziato alcun evento avverso grave, né una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al resto della popolazione in studio, conservando un'efficacia non inferiore rispetto al resto della popolazione.

In conclusione, la citisina si conferma come un'opzione terapeutica efficace per la cessazione del fumo, supportata da evidenza scientifica, con un profilo di sicurezza favorevole (Puljević C, 2024).

Accettabilità da parte del paziente

Nell'esperienza clinica quotidiana si osserva una crescente resistenza verso i farmaci di sintesi chimica "pesante".

Pur senza abbracciare pericolose e deprecabili politiche di greenwashing, presentare la citisina come un derivato vegetale "naturale" potrebbe aumentare significativamente l'alleanza terapeutica.

Il paziente tende a percepire il trattamento come "più affine all'organismo", riducendo lo stigma e la

paura degli effetti collaterali "psichici" che hanno talvolta gravato su altre molecole.

La citisina non deve d'altra parte essere considerata o presentata come un "prodotto erboristico", bensì come un farmaco potente e altamente selettivo che trae dall'origine botanica la sua forza farmacocinetica.

Bibliografia

Puljević C, Stjepanović D, Meciar I, Kang H, Chan G, Morphet K, Bendotti H, Kunwar G, Gartner C. Systematic review and meta-analyses of cytisine to support tobacco cessation. *Addiction*. 2024 Oct;119(10):1713-1725. doi: 10.1111/add.16592. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38965792

Prochaska J, Rubinstein M, Perdok R, Blumenstein B, Jacobs C. Cytisinicline for smoking cessation in individuals with self-reported COPD: a post hoc analysis of the ORCA-2 and ORCA-3 trials. *Thorax*. 2026 Jan 15;81(2):164-169. doi: 10.1136/thorax-2025-223880. PMID: 40962497.

Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, Clarke A, Cain D, Jacobs C. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):152-160. doi: 10.1001/jama.2023.10042. PMID: 37432430; PMCID: PMC10336611.

Tedesco E, Ceccato S, Torazzi A, Santin L, Losso L, Bottardi A, Casari R, Melchiori S, Secchettin E, Ferrero V, Arzenton E, Marini P, Lugoboni F, Chiamulera C. Cytisine for smoking cessation in hospitalised smokers with cardiovascular diseases: an observational study. *Intern Emerg Med*. 2025 Sep;20(6):1987. doi: 10.1007/s11739-025-04067-2. PMID: 39939444; PMCID: PMC12009246.

Majo García R, Espinosa Villoria MG, Fernández-Martínez MN, Díaz Madero A, Pérez Martín MI, Fernández-García D. Evidence Update on the Efficacy of Cytisinicline by Treatment Regimen: A Rapid Review. *Open Respir Arch*. 2025 Jul 23;7(3):100472. doi:10.1016/j.opresp.2025.100472. PMID: 40979816; PMCID: PMC12448004.

Mitchell RG. Laburnum poisoning in children; report on ten cases. *Lancet*. 1951 Jul 14;2(6672):57-8. doi: 10.1016/s0140-6736(51)91315-3. PMID: 14842114.

Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*. 2019 Nov;114(11):1951-1969. doi: 10.1111/add.14721. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31240783.

Jeong SH, Sheridan J, Bullen C, Newcombe D, Walker N, Tingle M. Ascending single dose pharmacokinetics of cytisine in healthy adult smokers. *Xenobiotica*. 2019 Nov;49(11):1332-1337. doi: 10.1080/00498254.2018.1557760. Epub 2019 Jun 19. PMID: 30526213.

Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, Sarzani R. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Oct;27(5):349-362. doi: 10.1007/s40292-020-00396-9. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578165; PMCID: PMC7309212.

West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1193-200. doi: 10.1056/NEJMoa1102035. PMID: 21991893.

Walker N, Bullen C, Barnes J, McRobbie H, Tutka P, Raw M, Etter JF, Siddiqi K, Courtney RJ, Castaldelli-Maia JM, Selby P, Sheridan J, Rigotti NA. Getting cytisine licensed for use world-wide: a call to action. *Addiction*. 2016 Nov;111(11):1895-1898. doi: 10.1111/add.13464. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27426482.

Świątkowski W, Budzyńska B, Maciąg M, Świątkowska A, Tyłzanowski P, Rahnama-Hezavah M, Stachurski P, Chałas R. Nicotine and Cytisine Embryotoxicity in the Experimental Zebrafish Model. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 28;24(15):12094. doi: 10.3390/ijms241512094. PMID: 37569468; PMCID: PMC10419251.

(a cura di Linda Daffini)

A disposizione la Citisina (RECIGAR) per i Centri Antifumo

Si informa che con **Determina AIFA n. 11-2026** è prevista la classificazione e la rimborsabilità del medicinale RECIGAR (citisina) per l'indicazione: Cessazione dell'abitudine al fumo nei pazienti adulti.

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale RECIGAR (citisina) è la seguente:

- Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).
- La classe di rimborsabilità è A/PHT
- È previsto un Piano terapeutico cartaceo non rinnovabile, che deve essere compilato, ai fini della rimborsabilità, da parte dei CENTRI ANTIFUMO individuati dalle Regioni e va consegnato al paziente in formato cartaceo.
- Il piano terapeutico è valido per un solo ciclo di trattamento della durata di 25 giorni e non è rinnovabile.
- La prescrivibilità a carico del SSN è limitata ad un ciclo di trattamento (1 confezione).
- La distribuzione del farmaco è esclusivamente diretta (File F tipologia 6)

Indicazioni terapeutiche

Cessazione dell'abitudine al fumo e riduzione del desiderio di nicotina nei fumatori che vogliono smettere di fumare. L'uso del medicinale Recigar consente di ridurre gradualmente la dipendenza dalla nicotina e disabituare dal fumo di tabacco senza sintomi di astinenza da nicotina (ad es. umore depresso, irritabilità, ansia, difficoltà di concentrazione, insonnia, aumento dell'appetito). Lo scopo del trattamento con Recigar è la cessazione permanente dell'uso di prodotti contenenti nicotina

Posologia

Una confezione di Recigar (100 compresse) è sufficiente per un ciclo di trattamento completo. La durata della terapia è di 25 giorni. Recigar deve essere assunto secondo il seguente schema

Dosaggio raccomandato:

1. Dal 1° al 3° giorno: 1 compressa ogni 2 ore.

Dose massima raccomandata 6 compresse

2. Dal 4° al 12° giorno: 1 compressa ogni 2,5 ore.

Dose massima raccomandata 5 compresse

3. Dal 13° al 16° giorno: 1 compressa ogni 3 ore.

Dose massima raccomandata 4 compresse

4. Dal 17° al 20° giorno: 1 compressa ogni 5 ore.

Dose massima raccomandata 3 compresse

5. Dal 21° al 25° giorno: 1-2 compresse al giorno.

Dose massima raccomandata 2 compresse

Il fumatore deve smettere di fumare completamente non più tardi del 5° giorno di trattamento. Dopo la cessazione dell'abitudine al fumo, la persona che assume Recigar non deve fumare nemmeno una sola sigaretta.

In caso di insuccesso del trattamento, questo deve essere interrotto e può essere ripreso dopo 2-3 mesi.

Perché i SerD sono centri antifumo

Di seguito riportiamo i riferimenti normativi che permettono di identificare i SerD come centri antifumo e di erogare le prestazioni diagnostiche terapeutiche gratuitamente

Il **DPCM 12 gennaio 2017, Capo IV – Assistenza sociosanitaria, Art. 28**, definisce in modo chiaro le attività garantite dal Servizio Sanitario Nazionale alle persone con dipendenze patologiche, incluse:

- dipendenze da sostanze;
- dipendenza da gioco d'azzardo;
- comportamenti di abuso patologico;
- popolazione detenuta o internata.

Il decreto stabilisce che tali persone hanno diritto a una presa in carico multidisciplinare e a un programma terapeutico individualizzato, comprendente prestazioni:

- mediche specialistiche;
- diagnostiche e terapeutiche;
- psicologiche e psicoterapeutiche;
- riabilitative;

- socio-educative e socio-riabilitative.

Il tabagismo è riconosciuto come una dipendenza patologica a tutti gli effetti (DSM 5TR, ICD XI) con rilevanti ricadute sanitarie e sociali.

Le competenze previste dall'Art. 28 coincidono pienamente con le attività necessarie per un efficace trattamento del fumo di tabacco, tra cui:

- valutazione diagnostica multidisciplinare;
- definizione di un programma terapeutico personalizzato;
- interventi psicologici e psicoterapeutici;
- somministrazione e monitoraggio di terapie farmacologiche specifiche;
- prevenzione e diagnosi precoce delle patologie correlate.

I SerD possiedono quindi tutte le competenze professionali, organizzative e strutturali per essere formalmente riconosciuti come Centri Antifumo regionali, in linea con gli indirizzi nazionali e con le esigenze di salute pubblica.

Perché le prestazioni per i tabagisti devono essere gratuite:

- rientrano nella presa in carico sociosanitaria prevista dal DPCM 12 gennaio 2017
- non costituiscono assistenza specialistica ambulatoriale come definito dal DM 25/11/2024

Considerato che i SerD devono occuparsi per mission e legge di tutte le forme di dipendenza, che attualmente oltre il 60% dei tabagisti in cura lo sono nei SerD, FeDerSerD organizza un webinar dedicato ai vari aspetti della terapia medica con Citisina, della prescrizione, della definizione del piano terapeutico, il 21 maggio 2026, dalle ore 14.30 alle 17.30.

(a cura di Alfio Lucchini e Marco Riglietta)