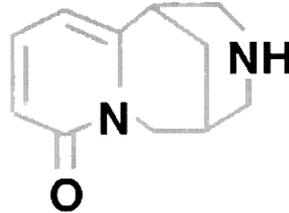


PROGETTO



www.progettocitex.it

CITISINA



Formula di struttura di Citisina. (Formula empirica di Citisina: $C_{11}H_{14}ON_2$)
(1*R*-cis)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-8h-pirido [1,2a] [1,5] diazocin-8-one

FARMACOLOGIA E BIOCHIMICA

La **Citisina** anche nota come baptitossina o soforina è un alcaloide di origine vegetale per il trattamento del tabagismo. È un farmaco sviluppato a partire dalla pianta *Citissus laburnum L.*, chiamato anche Acacia Golden Rain, diffusa nelle aree meridionali dell'Europa centrale e in Italia. Tutte le parti della pianta contengono l'alcaloide Citisina, ma la maggiore quantità (fino al 3%) si riscontra nei semi. Ulteriori importanti fonti di Citisina sono la *Sophora alopecuroides* e la *Thermopsis lanceolata*

Farmacodinamica

Citisina è un agonista parziale dei recettori colinergici nicotinici e appartiene al gruppo dei farmaci ganglio-stimolanti con particolare affinità per il sottotipo recettoriale $\alpha 4\beta 2$ con un tempo di semivita di circa 4,8 ore. Stimola i recettori delle membrane post-sinaptiche nei gangli vegetativi, le cellule cromaffini nella parte midollare della ghiandola surrenale e la zona riflessogena senocarotide, che si traduce in una eccitazione del centro respiratorio, prevalentemente attraverso i riflessi, in una simulazione del rilascio di adrenalina da parte la parte midollare delle ghiandole surrenali ed in un aumento della pressione sanguigna. Dopo l'assorbimento nel tratto gastrointestinale, la Citisina svolge il ruolo di una sostanza nicotinosimile che riduce il periodo di interazione tra nicotina e recettori corrispondenti.

Questo porta ad una graduale diminuzione e quindi all'interruzione della dipendenza psichica e fisica da nicotina nei fumatori.

Molti ricercatori hanno confermato in diversi esperimenti farmacologici la somiglianza tra le proprietà farmacologiche di Citisina e nicotina, come descritto da Dale & Laidlaw (1912) e confermato anche dalle conclusioni del Zachowsky (1937), Anichkov (1937), Dobrev e Paskov (1953), Daleva (1963), ecc.

Effetti comparabili di entrambe le molecole sono stati ottenuti in esperimenti sui gatti e ratti (in studi sulla pressione del sangue), nell'ileo di cavia e nel diaframma di ratto, con dosi di Citisina che andavano da un quarto a due terzi dalla dose di nicotina.

Farmacocinetica

Il comportamento farmacocinetico della Citisina è stato studiato nei topi, utilizzando Citisina triziata, somministrata per via endovenosa ed orale ad una dose subletale di 2 mg/kg. Dopo somministrazione orale, il livello ematico massimo viene raggiunto dopo 2 ore. Il tasso di assorbimento è di circa 42%.

Dal livello sangue dopo somministrazione endovenosa è stata ricavata un'emivita di 200 min.

Entro 24 ore, il 32% della sostanza somministrata per via endovenosa ed il 18% di quella somministrata per via orale sono state eliminate nelle urine. Dopo somministrazione endovenosa il 3% della dose è stato trovato nelle feci entro 6 ore. Tra gli organi e tessuti esaminati, le maggiori concentrazioni sono state raggiunte nel fegato, nelle ghiandole surrenali e nei reni.

CITISINA E TABACCO

Meccanismi fisiologici di origine della dipendenza da nicotina e suo superamento

Paun D. e J. Franze hanno studiato e analizzato i presupposti fisiologici dell'abitudine nociva al fumo. Dopo l'inalazione di una sigaretta da parte di una persona con bassa pressione sanguigna e con basso contenuto di zucchero nel sangue, per circa 20 minuti la nicotina aumenta la pressione sanguigna e il livello ematico di zucchero. Nelle persone con valori normali di pressione sanguigna e di zucchero nel sangue, la nicotina provoca cambiamenti ormonali e delle funzioni vegetative nell'organismo, mentre l'interruzione del fumo porta ad una diminuzione dei valori di pressione arteriosa e di zucchero nel sangue. Per questo motivo, l'astinenza da nicotina si manifesta clinicamente con spossatezza, stanchezza, scarsa concentrazione e irritabilità (sindrome di astinenza), che provocano un forte desiderio di nicotina.

La sindrome di astinenza può essere controllata mediante il ripristino dei valori normali di pressione sanguigna e di zucchero nel sangue per mezzo di analettici, tranquillanti e per mezzo di farmaci specifici, come Citisina, lobelina, ecc. Questi farmaci specifici "sostituiscono" la nicotina agendo sulla stessa costellazione di recettori funzionali.

Studi clinici

Stoyanov S. e M. Yanachkova hanno studiato l'impiego di Citisina in 70 volontari con una lunga esperienza come fumatori e hanno osservato come il 57% fosse riuscito a smettere di fumare, mentre nel 31,4% dei casi si è ottenuto un risultato parziale, ovvero una riduzione delle sigarette fumate da 20-30 a 3-4 al giorno. I risultati sono stati negativi nell' 11% dei pazienti, in seguito a prematuro abbandono della terapia, ovvero prima del terzo giorno di trattamento (il periodo di tempo necessario per saturare l'organismo).

In un secondo gruppo di 17 fumatori con gravi patologie psichiche (schizofrenia, epilessia e psicosi reattiva), la somministrazione di Citisina insieme con neurolettici, antidepressivi e insulina ha portato 5 pazienti a smettere di fumare e indotto una diminuzione significativa in altri 7.

La Citisina non ha interagito negativamente con gli altri farmaci assunti dai pazienti.

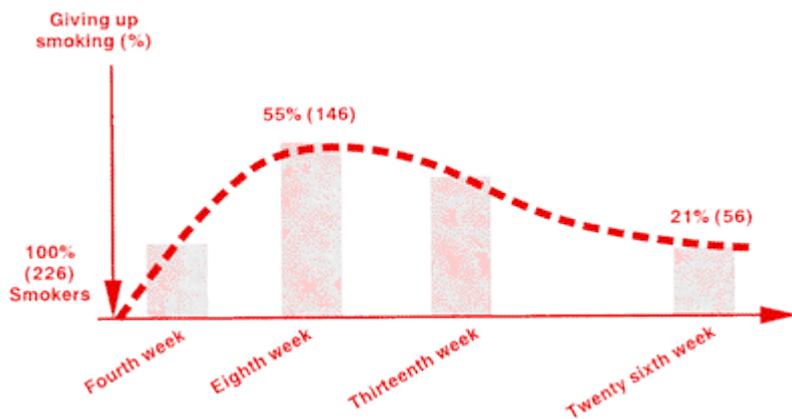
Vlaev S. et al. hanno considerato la possibilità di controllare i sintomi depressivi in 5 pazienti con depressione psicogena e periodica, in parallelo con il trattamento del desiderio patologico di fumare.

La Citisina è stata somministrata in dosi gradualmente crescenti fino ad una dose massima giornaliera di 15 mg (5 compresse 3 volte al giorno). Gli autori hanno osservato una rapida riduzione dei sintomi depressivi, ottenendo il miglioramento dei pazienti con depressione reattiva già alla fine della prima settimana ed entro la fine della seconda settimana nei pazienti con depressione periodica. Fra gli effetti collaterali sono stati evidenziati una leggera tensione muscolare e una altrettanto leggera diminuzione della pressione sanguigna. L'azione antidepressiva del farmaco si spiega con l'aumento del livello di catecolamine, in particolare quella di adrenalina, che invece è generalmente ridotta nei pazienti depressi.

Paun D. e J. Franze dell'ospedale Friedrichsheim di Berlino, hanno studiato l'efficacia terapeutica della Citisina in 266 fumatori, confrontandola con l'effetto ottenuto in 239 pazienti trattati con placebo. I risultati terapeutici sono stati confrontati alla 4[°], 8[°], 13[°] e alla 26[°] settimana di trattamento. I pazienti con una seria intenzione di smettere di fumare avevano la priorità.

All'8[°] settimana, il 55% dei pazienti trattati con Citisina avevano smesso di fumare, percentuale che si è ridotta al 21% alla fine della settimana 26[°]. Tuttavia le recidive nel gruppo principale hanno comunque ridotto a metà il numero medio di sigarette fumate.

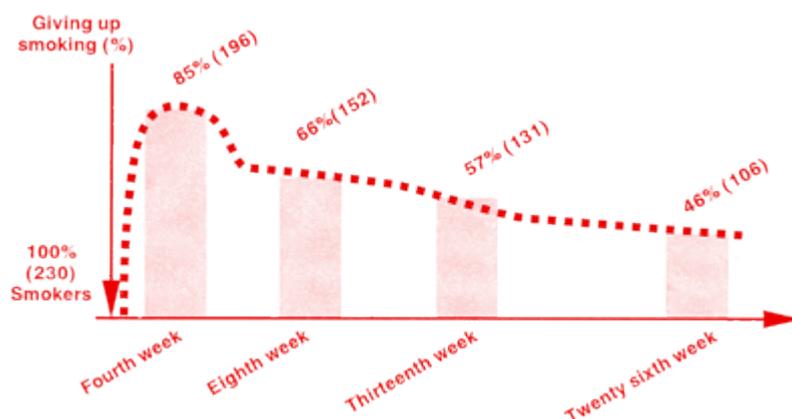
Gli autori sottolineano come sia statisticamente significativo l'effetto nel gruppo trattato con Citisina rispetto al gruppo trattato con placebo e concludono che il farmaco può essere usato con successo quando il paziente ha una seria intenzione di smettere di fumare.



Paun D. e J. Franze *Dinamica del l'effetto del trattamento con CITISINA che si manifesta come diminuzione del numero di fumatori che hanno smesso di fumare*

Gli autori hanno inoltre trattato con Citisina 366 fumatori con bronchite concomitante in confronto a 239 pazienti trattati con placebo. Dopo aver completato il ciclo di trattamento (della durata massima di 4 settimane), il 55% dei pazienti ha smesso di fumare, mentre nel gruppo con placebo vi è stato un effetto in solo nel 34%.

Dei 230 fumatori con bronchite cronica trattati con Citisina, l'85% ha smesso di fumare entro la fine della 4° settimana, il 66% dopo 8 settimane e dopo 23 settimane il 46%. Quasi tutti i pazienti che avevano smesso di fumare manifestarono un miglioramento soggettivo dei sintomi bronchitici.



Paun D. e J. Franze *Dinamica del l'effetto del trattamento con Citisina in un gruppo di fumatori a rischio con diagnosi di bronchite cronica.*

F. Schmidt ha condotto un test relativo all'uso di 14 differenti sostanze su 1975 fumatori per mezzo di un esperimento controllato con placebo, in doppio cieco. Citisina è stata somministrata a 181 pazienti.

I risultati ottenuti mostrano come i pazienti trattati con Citisina abbiano avuto il miglioramento ottimale, infatti nel gruppo trattato con Citisina 103 pazienti (57%) hanno smesso di fumare, mentre dopo 3 mesi questa percentuale è scesa al 38%. Citisina è seguita dai farmaci Ni-Perlen (rispettivamente 54% e 48%), Atabakko (54% e 29%, rispettivamente), entrambi sostituiti della nicotina, Citotal (lobelina solfato, 50% e 36%, rispettivamente), unilobin, cloruro di potassio, granulato di potassio, citrato di potassio, nicobrevin, targophagin, ecc. I volontari avevano ricevuto per posta le istruzioni riguardanti la modalità di trattamento, evitando così l'influenza dei fattori extra-farmacologici, quindi i risultati registrati dagli stessi pazienti nei moduli di richiesta sono estremamente affidabili.

Sulla base degli studi clinici-farmacologici multicentrici più rilevanti, è possibile trarre le seguenti conclusioni generali riguardanti l'efficacia terapeutica di Citisina:

- Il farmaco è stato testato su 1045 volontari, rispetto ai 400 pazienti trattati con placebo e 1500 pazienti trattati con altri farmaci anti-fumo. I risultati ottenuti mostrano che il 55-76% dei pazienti trattati con Citisina ha smesso di fumare.
Queste percentuali, ricavate da diversi studi, sono statisticamente significative e sono superiori a quelle di altre sostanze confrontate.
- La Citisina ha mostrato un buon effetto sulle malattie polmonari croniche associate al fumo prolungato, nonché su pazienti con malattie psichiche di natura depressiva.
- Non sono stati riportati gravi effetti collaterali, se si osservano le avvertenze e le controindicazioni (grave ipertensione e aterosclerosi).
- È stato osservato, grazie alla sospensione dell'intossicazione cronica con nicotina, un miglioramento dello stato generale dei pazienti.
- È necessario un approccio attivo verso i pazienti che hanno fallito il primo trattamento, facendo loro ripetere il ciclo con un intervallo di 4-5 mesi.

In un recentissimo studio, placebo controllato, (Walker et al 2014) e condotto in Nuova Zelanda su più di 1300 pazienti la Citisina è risultata nettamente superiore alla nicotina nel trattamento della privazione da fumo. Si è riscontrato fino a 1 mese di astinenza continua dal fumo per il 40% dei partecipanti che utilizzavano Citisina, ma solo il 31% nei riceventi nicotina "replacement", per una differenza di 9,3 punti percentuali (95% intervallo di confidenza, 4,2-14,5). L'efficacia di Citisina nella astinenza continua, è stato riscontrato superiore al trattamento con nicotina a 1 settimana, 2 mesi e 6 mesi, sia tra gli uomini che tra le donne.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni

La Citisina è un farmaco di scelta del trattamento del tabagismo cronico. Esso è particolarmente indicato per il trattamento di fumatori a rischio con problemi a carico dei sistemi cardiovascolare e respiratorio, nonché i fumatori professionalmente sottoposti a tensione e stress che sono predisposti a cercare un "falso conforto" nella nicotina o in altri farmaci che causano anch'essi dipendenza.

Posologia

La Citisina viene somministrata per via orale secondo il seguente schema:

dal 1° al 3° giorno: 1 compressa/capsula da 1,5 mg ogni 2 ore (6 compresse/capsule al giorno)

con parallela riduzione del numero di sigarette fumate.

L'interruzione completa del fumo deve avvenire entro il 5° giorno di trattamento.

dal 4° al 12° giorno – 5 cpr/cps al giorno (1 cpr/cps ogni 2,5 ore)

dal 13° al 16° giorno – 4 cpr/cps al giorno (1 cpr/cps ogni 3 ore)

dal 17° al 20° giorno – 3 cpr/cps al giorno (1 cpr/cps ogni 5 ore)

dal 21 al 25° giorno - 1-2 cpr/cps al giorno

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio si possono usare tranquillanti (effetto anticonvulsivante) e farmaci antipertensivi (diminuzione della pressione arteriosa).

Effetti indesiderati

L'intervallo terapeutico della Citisina è molto maggiore di quello della nicotina.

Citisina è molto ben tollerata, non provoca anoressia, nausea e vomito in dosi terapeutiche. Quando viene applicata secondo lo schema indicato, permette ai fumatori di smettere di fumare gradualmente, senza sviluppare i sintomi di astinenza.

Dosi elevate possono provocare nausea, vomito, vertigini, tachicardia e debolezza muscolare. Questi effetti passano rapidamente riducendo la dose.

Interazioni

L'effetto analettico di Citisina diminuisce durante la terapia combinata con farmaci antitubercolari (PASA, streptomina, ecc).

Avvertenze e Controindicazioni

La Citisina è generalmente controindicata nei in caso di:

- Ipersensibilità accertata al prodotto
- Ipertensione di grado II e III
- Aterosclerosi avanzata
- Infarto miocardico acuto
- Angina instabile
- Aritmia
- Pregresse patologie cardiovascolari
- Emorragia
- Asma
- Edema polmonare
- Ulcera peptica e/o duodenale in fase acuta
- Gravidanza (possibili danni al feto)
- Allattamento

Si raccomanda cautela nella somministrazione di Citisina in caso di:

- Schizofrenia
- Cancro ai surreni
- Reflusso gastroesofageo
- Insufficienza cardiaca cronica
- Precedenti patologie cardiovascolari
- Malattie cerebrovascolari
- Ipertiroidismo
- Ulcera peptica e/o duodenale in remissione
- Diabete mellito
- Insufficienza renale o epatica
- Nei minori di 18 anni
- Negli anziani sopra i 65 anni

PREPARAZIONI GALENICHE A BASE DI CITISINA

ALLESTIMENTO

La Citisina ha un sapore molto amaro, perciò se ne consiglia l'allestimento in capsule.

È sufficiente la miscelazione con un comune eccipiente per capsule (es. NOLAT)

ESEMPIO DI FORMULAZIONE

CITISINA	mg 1,5
Eccipiente "NOLAT"	q.b. per 1 capsula di tipo "2"

CONSERVAZIONE

Conservare in recipiente chiuso, al riparo della luce, ad una temperatura compresa fra 15 e 25°C.



azienda chimica e farmaceutica

SPECIFICA TECNICA

Prodotto: **CITISINA**

CAS 485-35-8
EINECS / ELINCS 207-616-0
FORMULA C11 H14 N2 O
PESO MOLECOLARE 190,24

SPECIFICA	METODO	Lim. Inf. - Lim. Sup.	u.m.
Nome botanico		Sophora alopecuroides Leguminosae	
Parte della pianta		semi	
Titolo		>=98,00	%
Aspetto		polvere cristallina biancastra	
Odore		caratteristico	
Perdita all'essiccamento		<=1,00	%
Residuo all'ignizione		<=0,10	%
Identificazione IR , UV, HPLC		conforme	
Punto di fusione		154,0 - 157,0	° C
Rotazione ottica		-125,0 - -118,0	°
Densità		40,0 - 60,0	g/100ml
Granulometria		80 mesh	
Metalli pesanti		<=10	ppm
Arsenico		<=2	ppm
Piombo		<=2	ppm
Sostanze correlate			
- N-metilcitisina		<=0,50	%
- N-Formilcitisine		<=0,50	%
- Impurezze non specificate		<=0,30	%
- Impurezze totali		<=1,50	%
Conta batterica totale		<=1.000	CFU/g
Lieviti e muffe		<=100	CFU/g
E.coli		assente	
Salmonella sp.		assente	
Staphylococcus aureus		assente	
Solventi Residui			
- Metanolo		<=3.000	ppm
- Cloroformio		<=60	ppm
- Acetone		<=5.000	ppm

Gli eventuali metodi d'analisi non riportati sono metodi interni del produttore ottenibili su specifica richiesta

Le informazioni sopra riportate non Vi sollevano dall'obbligo di identificare il prodotto prima dell'impiego. La nostra società non si assume alcuna responsabilità per danni a persone o cose derivanti dall'impiego dei prodotti da noi commercializzati

BIBLIOGRAFIA

1. ANGELOVA, O. Studies of the acute toxicity of Citisina. Scientific documentation of the Chemical-Pharmaceutical Institute, Sofia (in Bulgarian).
2. ANGELOVA, O. Some blood enzyme indices in experimental animals treated chronically with Citisina (Citisina). Scientific documentation of the Chemical-Pharmaceutical Research Institute, Sofia (in Bulgarian).
3. BENDORF, S. Citisina as a drug against smoking. First communication about a double-blind experiment. Outpatient Ward at the Medical Clinic of the Academy in Magdeburg (in Russian).
4. VLAEV, S. Possibilities and borders of application of Citisina to depressive patients. Scientific works of the Institute of Neurology Psychiatry and Neurosurgery, Medical Academy, Sofia (in Bulgarian).
5. DALEVA, L., J. SHEITANOVA Pharmacological study of some Citisina derivatives. Scientific work of the Chemical-Pharmaceutical Research Institute, vol. IV, 1963, Sofia (in Bulgarian).
6. ZARKOVA, S., O. ANGELOVA Subchronic and chronic toxicity of the drug Citisina (Citisina). Scientific documentation of the Chemical-Pharmaceutical Research Institute, Sofia (in Bulgarian).
7. PAUN, D., J. FRANZE Registration and consultation of smokers with chronic bronchitis at the consultation - Berlin. After the Documentation of the consultation for smokers in the outpatient ward of the Hospital Friedrichsheim in Berlin.
8. PAUN, D. Influence of the blood pressure and blood sugar on the need for nicotine. After the Documentation of the consultation for smokers in the outpatient ward of the Hospital Friedrichsheim in Berlin.
9. PETKOV, V. Contemporary Phytotherapy, Medicina and Fiskultura, Sofia, 1982, 257 (in Bulgarian).
10. STOYANOV, S., M. YANACHKOVA On the therapeutic effectiveness and tolerance of Citisina. Savremenna Medicina, 6, 1972 (in Bulgarian).
11. BARLOW, R.B., L.J. McLEOD Some studies of Citisina and its methylated derivatives. Br. J. Pharmac. (1969), 35, 163-174.
12. PAUN, D., J. FRANZE Raucherentwohnung mit cytisinhaltigen "Citisina"-Tabletten. Sonderdruck aus das deutsche Gesundheitswesen, Heft 17, 1968.
13. PAUN, D. Tabakschaden bei Frauen und Müttern und seine Verhütung. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete, Heft 4, 1970.
14. SCHMIDT, F. Medicamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. Munch. med. Wschr., 11, 116, 1974.
15. Walker N1, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, Parag V, Bassett B, Bullen C. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. New Eng. J. Med. 18;371(25):2353-62, 2014
16. <http://www.tabex.net>
17. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/22407> (monografia di prodotto)

Stefano Manfredini, Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università di Ferrara

AVVERTENZA:

Il presente documento ha il solo scopo di fornire ai professionisti sanitari (Medici e Farmacisti) un compendio delle informazioni più significative in merito alla Citisina.

Questo documento non costituisce e non sostituisce il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o l'eventuale foglietto illustrativo, né costituisce fonte di legittimazione in merito agli impieghi terapeutici della Citisina.

Le informazioni contenute nella seguente monografia sono, allo stato attuale delle nostre conoscenze, accurate e corrette e derivate dai riferimenti normativi e dalla bibliografia indicata. Tuttavia, esse sono riportate senza alcuna garanzia riguardo a possibili errori contenuti nella letteratura di provenienza.

Non si assumono responsabilità per ciò che attiene alla loro applicazione né per eventuali applicazioni e/o usi impropri.

Dott. FRANCESCO ROSSI
Medico Chirurgo
Ambulatorio: Roma, via Garibaldi 24
Telefoni. 333-456789 – 06-2345678

DATA: / /

Pz:

R/ Citisina 1,5 mg
Eccipiente q.b. per una capsula

Di tali n° 100 capsule

Timbro e firma

SCHEMA TERAPEUTICO

Citisina capsule da 1,5mg

PAZIENTE: _____

A partire dal giorno: _____

1° al 3° giorno: 6 capsule al giorno
(alle ore 8-10-12-14-16-18)

con parallela riduzione del numero di sigarette fumate.
L'interruzione **completa** del fumo deve avvenire
entro il 5° giorno di trattamento.

dal 4° al 12° giorno: 5 capsule al giorno
(alle ore 8-10,30-13-15,30- 18)

dal 13° al 16° giorno: 4 capsule al giorno
(alle ore 8-11-14-17)

dal 17° al 20° giorno: 3 capsule al giorno
(alle ore 8-13-18)

dal 21° al 25° giorno: 1-2 capsule al giorno
(alle ore 8 ed eventualmente alle 18)