

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cytisinicline Pro-Pharma, 1,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1,5 mg cytyzynikliny (poprzednio stosowana nazwa: cytyzyna).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
każda tabletka powlekana zawiera 0,12 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana, jasnozielona do zielonkawej o średnicy 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaprzestanie palenia i zmniejszenie głodu nikotynowego u dorosłych palaczy, którzy chcą przestać palić. Celem stosowania produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma jest trwałe zaprzestanie stosowania produktów zawierających nikotynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedno opakowanie leku Cytisinicline Pro-Pharma (100 tabletek) wystarcza na cały cykl leczenia. Czas trwania leczenia to 25 dni.

Cytisinicline Pro-Pharma należy przyjmować zgodnie z następującym harmonogramem:

Dni terapii	Zalecane dawkowanie	Maksymalna dawka dobową
Od 1. do 3. dnia	1 tabletka co 2 godziny	6 tabletek
Od 4. do 12. dnia	1 tabletka co 2,5 godziny	5 tabletek
Od 13. do 16. dnia	1 tabletka co 3 godziny	4 tabletki
Od 17. do 20. dnia	1 tabletka co 5 godzin	3 tabletki
Od 21. do 25. dnia	1-2 tabletki na dobę	do 2 tabletek

Blister jest oznaczony kolejnymi dniami przyjmowania leku Cytisinicline Pro-Pharma.

Należy zrezygnować z palenia nie później niż w 5. dniu od rozpoczęcia leczenia. Podczas leczenia nie należy kontynuować palenia, ponieważ może to nasilać działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeżeli rezultat terapii jest niezadowolający, należy przerwać leczenie i po upływie 2 do 3 miesięcy rozpocząć leczenie ponownie.

Szczególne populacje (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby)

Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma u osób w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Cytisinicline Pro-Pharma należy przyjmować doustnie, popijając odpowiednią ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Niestabilna dławica piersiowa,
- Przebyty niedawno zawał mięśnia sercowego,
- Klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca,
- Przebyty niedawno udar mózgu,
- Ciąża i karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Cytisinicline Pro-Pharma powinien być przyjmowany tylko przez osoby z poważnym zamiarem odstawienia nikotyny. Pacjent powinien być świadomy, że równoczesne stosowanie produktu leczniczego oraz palenie tytoniu lub stosowanie produktów zawierających nikotynę może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych nikotyny.

Produkt leczniczy Cytisinicline Pro-Pharma należy ostrożnie stosować w przypadku choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, guza chromochłonnego nadnerczy, miażdżycy tętnic i innych chorób naczyń obwodowych, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, choroby refluksowej przełyku, nadczynności tarczycy, cukrzycy oraz schizofrenii, niewydolności nerek i wątroby.

Zaprzestanie palenia: Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym indukują metabolizm leków metabolizowanych przez cytochrom CYP1A2 (i prawdopodobnie przez CYP 1A1). Zaprzestanie palenia przez osobę palącą może prowadzić do spowolnienia metabolizmu, a w konsekwencji wzrostu stężenia takich leków we krwi. Ma to potencjalne znaczenie kliniczne dla produktów o wąskim indeksie terapeutycznym, np. teofilina, takryna, klozapina i ropinirol.

Stężenia w osoczu innych produktów leczniczych metabolizowanych częściowo przez CYP1A2, np. imipramina, olanzapina, klomipramina i fluwoksamina mogą również wzrastać po zaprzestaniu palenia, chociaż brak jest danych potwierdzających tę hipotezę, a potencjalne znaczenie kliniczne tego działania dla wyżej wymienionych leków nie jest znane. Ograniczone dane wskazują, że palenie tytoniu może również indukować metabolizm flekainidu i pentazocyny.

Obniżenie nastroju, rzadko obejmujące myśli samobójcze i próby samobójcze, może być objawem odstawienia nikotyny. Lekarze powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia ciężkich objawów

neuropsychiatrycznych u pacjentów, którzy próbują zaprzestać palenia, z leczeniem lub bez leczenia.

Zaburzenia psychiczne w wywiadzie.

Zaprzestanie palenia, z farmakoterapią lub bez, może wiązać się z zaostrzeniem podstawowej choroby psychicznej (np. depresji).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie i pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma (patrz punkt 4.5 i 4.6).

Aspartam

Produkt leczniczy zawiera 0,12 mg aspartamu (E 951) w każdej tabletkie powlekanej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma jednocześnie z lekami przeciwwgruźliczymi. Brak innych danych klinicznych dotyczących istotnych interakcji z innymi lekami.

Pacjent powinien być świadomy, że równoczesne przyjmowanie produktu leczniczego i palenie tytoniu lub stosowanie produktów zawierających nikotynę może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych nikotyny (patrz punkt 4.4).

Antykoncepcja hormonalna

Obecnie nie wiadomo, czy Cytisinicline Pro-Pharma może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo powinny stosować dodatkową metodę barierową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania cytyzynykliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Ze względu na możliwość przenikania przez łożysko, produkt leczniczy Cytisinicline Pro-Pharma jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Dane fizykochemiczne wskazują na przenikanie cytyzynykliny do mleka ludzkiego. Produkt Cytisinicline Pro-Pharma jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma na płodność.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma (patrz punkt 4.5 i 4.4). Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo powinny zastosować dodatkową metodę barierową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Cytisinicline Pro-Pharma nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie

maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne i dotychczasowe doświadczenie ze stosowaniem produktu zawierającego cytyzyniklinę wskazują na dobrą tolerancję cytyzynikliny. Odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił 6-15,5% i w badaniach kontrolowanych był porównywalny do odsetka pacjentów przerywających leczenie w grupie otrzymującej placebo. Zwykle obserwowano działania niepożądane, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, dotyczące najczęściej układu pokarmowego. Większość działań niepożądanych wystąpiła na początku leczenia i ustępowała wraz z jej trwaniem. Objawy te mogą być również wynikiem zaprzestania palenia tytoniu, a nie stosowania produktu leczniczego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w badaniach klinicznych. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

bardzo często: zmiana apetytu (głównie zwiększenie), zwiększenie masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego:

bardzo często: zawroty głowy, rozdrażnienie, zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu (bezsennność, senność, ospałość, nietypowe sny, koszmary senne), bóle głowy

często: trudności z koncentracją

niezbyt często: uczucie ciężkości w głowie, obniżenie libido

Zaburzenia oka:

niezbyt często: łzawienie

Zaburzenia serca:

bardzo często: przyspieszenie akcji serca

często: zwolnienie akcji serca

Zaburzenia naczyniowe:

bardzo często: nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

niezbyt często: duszność, wzmożone odkrztuszanie

Zaburzenia żołądka i jelit:

bardzo często: suchość w jamie ustnej, biegunka, nudności, zmiany smaku, zgaga, zaparcia, wymioty, bóle brzucha (głównie w nadbrzuszu)

często: wzdęcia, pieczenie języka

niezbyt często: nadmierne ślinienie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

bardzo często: wysypka

niezbyt często: wzmożona potliwość, zmniejszenie elastyczności skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

bardzo często: bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

bardzo często: męczliwość

często: złe samopoczucie
niezbyt często: zmęczenie

Badania diagnostyczne:

niezbyt często: wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
tel.: +48 22 49 21 301,
faks: +48 22 49 21 309,
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma obserwuje się objawy zatrucia nikotyną. Objawami przedawkowania są: złe samopoczucie, nudności, wymioty, przyspieszenie akcji serca, wahania ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia oddychania, zaburzenia widzenia, drgawki kloniczne. We wszystkich przypadkach przedawkowania należy podjąć działania zgodne z ogólnymi zasadami postępowania w przypadku ostrych zatruc; należy wykonać płukanie żołądka i kontrolować diurezę przy użyciu płynów infuzyjnych i leków moczopędnych. W razie konieczności można zastosować leki przeciwpadaczkowe, działające na układ krążenia i pobudzające oddychanie. Należy monitorować oddech, ciśnienie tętnicze krwi i akcję serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA04

Stosowanie produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma pozwala na stopniowe zmniejszenie zależności organizmu od nikotyny przez złagodzenie objawów odstawienia.

Substancją czynną produktu leczniczego Cytisinicline Pro-Pharma jest alkaloid roślinny cytyzyniklina (występujący m.in. w nasionach złotokapu, łac. *Laburnum*), o budowie chemicznej podobnej do nikotyny. Wywiera działanie na acetylocholinergiczne receptory nikotynowe. Działanie cytyzynikliny jest podobne do nikotyny, lecz na ogół słabsze. Cytyzyniklina konkuruje z nikotyną o te same receptory, a ze względu na silniejsze wiązanie, stopniowo wypiera z nich nikotynę. Ma słabszą od nikotyny zdolność pobudzania receptorów nikotynowych, głównie podtypu $\alpha 4\beta 2$ (jest ich częściowym agonistą) i w mniejszym stopniu niż nikotyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Uważa się, że w ośrodkowym układzie nerwowym cytyzyniklina działa na mechanizm powodujący uzależnienie od nikotyny i wpływa na uwalnianie neuroprzekaźników. Zapobiega zależnej od nikotyny pełnej aktywacji mezolimbicznego układu dopaminergicznego i umiarkowanie zwiększa stężenie dopaminy w mózgu, łagodząc tym samym ośrodkowe objawy odstawienia nikotyny. W obwodowym układzie nerwowym cytyzyniklina pobudza, a następnie poraża zwoje wegetatywne układu nerwowego, powoduje odruchową stymulację oddychania i wydzielanie amin katecholowych z części rdzeniowej nadnerczy, podnosi ciśnienie krwi i zapobiega

obwodowym objawom odstawienia nikotyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka u zwierząt:

Po podaniu doustnym u myszy dawki 2 mg/kg mc. znakowanej cytyzynykliny, wchłonięciu ulegało 42% podanej dawki. Maksymalne stężenie cytyzynykliny we krwi odnotowano po 120 minutach, a w ciągu 24 godzin 18% podanej dawki zostało wydalone z moczem. Okres półtrwania cytyzynykliny, określony po podaniu dożylnym, wynosił 200 minut. Prawie 1/3 dawki podanej dożylnie w ciągu 24 godzin została wydalona z moczem, a 3% dawki w ciągu 6 godzin z kałem. Najwyższe stężenia leku uzyskano w wątrobie, nadnerczach i nerkach. Po podaniu dożylnym stężenie cytyzynykliny w żółci było 200 razy wyższe niż we krwi.

Po przezskórnym podaniu cytyzynykliny królikom stały poziom jej stężenia we krwi osiągnąć był dwufazowo. Pierwsza faza trwała 24 godziny, druga faza przez kolejne 3 dni. W pierwszej fazie szybkość wchłaniania leku i jego stężenie we krwi były dwukrotnie większe niż w drugiej fazie. Objętość dystrybucji (V_d) u królików po podaniu doustnym i dożylnym wynosiła odpowiednio 6,21 L/kg mc. i 1,02 L/kg mc. Po podaniu podskórnym cytyzynykliny samcom szczurów w dawce 1 mg/kg mc. jej stężenie we krwi wynosiło 516 ng/mL, a stężenie w mózgu 145 ng/mL. Stężenie w mózgu wynosiło mniej niż 30% stężenia we krwi. W podobnych doświadczeniach z podskórną podawaną nikotyną, stężenie nikotyny w mózgu stanowiło 65% stężenia we krwi.

Farmakokinetyka u ludzi:

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne cytyzynykliny badano po podaniu pojedynczej dawki doustnej produktu zawierającego 1,5 mg cytyzynykliny u 36 zdrowych ochotników. Po podaniu doustnym cytyzynyklina szybko wchłaniała się z przewodu pokarmowego. Średnie maksymalne stężenie w osoczu 15,55 ng/mL osiągnięto po średnio 0,92 godziny.

Metabolizm

Cytyzynyklina była w niewielkim stopniu metabolizowana.

Eliminacja

64% podanej dawki uległo wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 24 godzin. Średni okres półtrwania w osoczu wynosił ok. 4 godziny. Średni czas przebywania leku w organizmie (ang. mean residence time, MRT) wynosił ok. 6 godzin.

Brak danych dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby, a wpływ pokarmu na ekspozycję na cytyzynykliny jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Indeks terapeutyczny oszacowany w badaniach doświadczalnych u myszy, szczurów i psów jest szeroki. Nie wykazano zaburzeń pracy serca u świń morskich po jednokrotnym podaniu cytyzynykliny. Badania toksykologiczne po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów i psów nie wykazały istotnego działania toksycznego w stosunku do hemopoezy, błony śluzowej żołądka, nerek, wątroby i innych narządów wewnętrznych. Badania na izolowanych komórkach wątroby i nerek nie wykazały istotnego działania toksycznego cytyzynykliny w porównaniu z nikotyną, za wyjątkiem bardziej wyrażonego działania toksycznego w teście peroksydacji lipidów. Może to być związane z faktem, że cytyzynyklina nie podlega w znaczącym stopniu biotransformacji w hepatocytach.

Nie wykazano działania genotoksycznego cytyzynykliny u myszy. Nie wykazano działania embriotoksycznego u szczurów. Nie stwierdzono działania teratogennego w badaniach z wykorzystaniem

zarodków kurcząt. Działanie embriotoksyczne stwierdzono w przypadku ekspozycji zarodków kurcząt na cytyzyniklinę w dawkach maksymalnych i wyższych niż maksymalne stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

hypromeloza,
mannitol,
skrobia kukurydziana,
magnezu glinometakrzemian, typ A
krzemionka koloidalna bezwodna,
magnezu stearynian.

Otoczka:

hypromeloza (E 464),
celuloza mikrokrystaliczna (E 460),
talk (E 553b),
glicerol (E 422),
tytanu dwutlenek (E 171),
żółcień chinolinowa, lak (E 104),
indygokarmin, lak (E 132),
aromat miętowy w proszku,
aspartam (E 951).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku zawierającym 100 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pro-Pharma'93 Gyógyszeripari Kft.

Furedi Utca 34 1 Em 4
1144 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27780

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.04.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

31.01.2024