

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Defumoxan 1,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține citizină 1,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimat rotund, biconvex, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Renunțarea la fumat și reducerea poftei de nicotină la fumătorii care doresc să se oprească din fumat. Obiectivul tratamentului cu Defumoxan este renunțarea permanentă la utilizarea -produselor cu conținut de nicotină.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Un ambalaj de Defumoxan (100 comprimate) este suficient pentru un ciclu complet de tratament. Durata tratamentului este de 25 de zile.

Defumoxan trebuie luat în conformitate cu următoarea schemă:

Zile de tratament	Doza recomandată	Doza zilnică maximă
Zilele de la 1 la 3	1 comprimat la fiecare 2 ore	6 comprimate
Zilele de la 4 la 12	1 comprimat la fiecare 2,5 ore	5 comprimate
Zilele de la 13 la 16	1 comprimat la fiecare 3 ore	4 comprimate
Zilele de la 17 la 20	1 comprimat la fiecare 5 ore	3 comprimate
Zilele de la 21 la 25	1 - 2 comprimate pe zi	Până la 2 comprimate

Fumatul trebuie oprit cel târziu în ziua 5 de tratament. Fumatul nu trebuie continuat în timpul tratamentului, deoarece acest lucru ar putea agrava reacțiile adverse (vezi pct. 4.4). În caz de eșec al tratamentului, tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat după 2 - 3 luni.

Grupuri speciale de pacienți (insuficiență renală, insuficiență hepatică)

Nu există experiență clinică privind utilizarea Defumoxan la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică, prin urmare nu se recomandă utilizarea medicamentului la aceste grupuri de pacienți.

Vârstnici

Din cauza experienței clinice limitate, nu se recomandă utilizarea Defumoxan la pacienți vârstnici cu vârsta peste 65 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Defumoxan la persoane cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu se recomandă utilizarea Defumoxan la persoane cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Defumoxan trebuie luat pe cale orală împreună cu o cantitate adecvată de apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
Angină instabilă,
Antecedente de infarct miocardic recent,
Aritmii semnificative din punct de vedere clinic,
Antecedente de accident vascular cerebral recent,
Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Defumoxan trebuie luat doar de persoanele care au intenția serioasă să se dezobișnuiască de nicotină. Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că administrarea simultană a medicamentului cu fumatul sau cu utilizarea unor produse care conțin nicotină poate duce la agravarea reacțiilor adverse ale nicotinei.

Defumoxan trebuie utilizat cu precauție în caz de cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, feocromocitom, ateroscleroză și alte boli vasculare periferice, ulcer gastric și duodenal, boală de reflux gastroesofagian, hipertiroidism, diabet și schizofrenie.

Oprirea fumatului: hidrocarburile aromate policiclice din fumul de tutun induc metabolizarea medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP 1A2 (și posibil prin intermediul CYP 1A1). Atunci când un fumător se oprește din fumat, acest lucru poate duce la metabolizarea mai lentă și la creșterea consecutivă a nivelurilor sanguine ale medicamentelor respective. Acest lucru are o importanță clinică potențială pentru medicamente cu o fereastră terapeutică îngustă, de exemplu teofilină, tacrină, clozapină și ropinirol.

Concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate parțial prin intermediul CYP1A2, de exemplu imipramină, olanzapină, clomipramină și fluvoxamină poate să crească, de asemenea, după renunțarea la fumat, cu toate că nu există date care să susțină acest lucru, iar posibila semnificație clinică a acestui efect pentru medicamentele respective nu este cunoscută. Date limitate indică faptul că metabolizarea flecainidei și pentazocinei poate fi, de asemenea, indusă de fumat.

Dispoziția depresivă, arareori incluzând ideație suicidară și tentativă de suicid, poate fi un simptom al sevrajului nicotinic. Medicii clinicieni trebuie să fie conștienți de posibila apariție a unor simptome neuropsihice grave la pacienții care încearcă să renunțe la fumat cu sau fără tratament.

Antecedente de tulburări psihice Renunțarea la fumat, cu sau fără terapie farmacologică, a fost asociată cu exacerbarea bolilor psihice subiacente (de exemplu depresie).

Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu antecedente de boli psihice și pacienții trebuie consiliați în mod corespunzător.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență ridicată în timp ce iau Defumoxan (vezi pct. 4.5 și 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Defumoxan nu trebuie utilizat împreună cu medicamente antituberculoase. Nu există alte date clinice cu privire la interacțiunile semnificative cu alte medicamente.

Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că administrarea simultană a medicamentului cu fumatul sau cu utilizarea unor produse care conțin nicotină poate duce la agravarea reacțiilor adverse ale nicotinei (vezi pct. 4.4).

Contraceptive hormonale

În prezent nu se cunoaște dacă Defumoxan poate să reducă eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică; prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să adauge o a doua metodă de barieră.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea citizinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile efectuate pe animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Defumoxan este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Defumoxan este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele Defumoxan asupra fertilității.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență ridicată în timp ce iau Defumoxan (vezi pct. 4.5 și 4.4). Femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să adauge o a doua metodă de barieră.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Defumoxan nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice și experiența anterioară privind utilizarea de medicamente cu conținut de citizină indică o tolerabilitate bună a citizinei. Proporția de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 6 - 15,5%, iar în studiile controlate aceasta a fost comparabilă cu proporția de pacienți care au întrerupt tratamentul în grupul cu placebo. Au fost observate în general reacții adverse ușoare până la moderate, cel mai frecvent interesând tractul gastro-intestinal. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut la începutul tratamentului și s-au remis în timpul tratamentului. Aceste simptome pot fi, de asemenea, și rezultatul renunțării la fumat, nu al utilizării medicamentului.

Mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție în studiile clinice. Frecvența de apariție este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări metabolice și de nutriție:

foarte frecvente: modificare a apetitului (în principal creștere), creștere în greutate

Tulburări ale sistemului nervos:

foarte frecvente: amețeli, iritabilitate, modificări ale dispoziției, anxietate, tulburări de somn (insomnie, somnolență, letargie, vise anormale, coșmaruri), cefalee
frecvente: dificultate de concentrare
mai puțin frecvente: senzația de greutate în cap, scăderea libidoului

Tulburări oculare:

mai puțin frecvente: lăcrimare

Tulburări cardiace:

foarte frecvente: tahicardie
frecvente: încetinirea frecvenței cardiace

Tulburări vasculare:

foarte frecvente: hipertensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

mai puțin frecvente: dispnee, creșterea expectorației

Tulburări gastro-intestinale:

foarte frecvente: xerostomie, diaree, greață, modificări ale gustului, pirozis, constipație, vărsături, dureri abdominale (în special la nivelul etajului abdominal superior)
frecvente: distensie abdominală, senzație de arsură la nivelul limbii
mai puțin frecvente: salivare excesivă

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

foarte frecvente: erupții cutanate tranzitorii
mai puțin frecvente: transpirații, scăderea elasticității pielii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

foarte frecvente: mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

foarte frecvente: oboseală
frecvente: stare generală de rău
mai puțin frecvente: epuizare

Investigații diagnostice:

mai puțin frecvente: creșterea nivelului transaminazelor serice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj cu Defumoxan sunt observate simptome de intoxicație cu nicotină. Simptomele de supradozaj includ stare generală de rău, greață, vărsături, creșterea frecvenței cardiace, fluctuații ale tensiunii arteriale, tulburări de respirație, tulburări de vedere, convulsii clonice. În toate cazurile de supradozaj, trebuie aplicată procedura standard pentru intoxicațiile acute; trebuie efectuat un lavaj gastric, iar diureza trebuie controlată prin perfuzii de lichide și diuretice. Dacă este necesar,

pot fi utilizate medicamente antiepileptice, care acționează pe aparatul cardiovascular și care stimulează respirația. Trebuie monitorizate respirația, tensiunea arterială și frecvența cardiacă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în dependența de nicotină, codul ATC: N07BA04

Utilizarea Defumoxan permite o reducere treptată a dependenței de nicotină prin ameliorarea simptomelor de sevraj.

Componenta activă din Defumoxan este un alcaloid din plante denumit citizină (care se găsește, printre altele, în semințele de salcâm galben, genul *Laburnum*), care are o structură chimică similară nicotinei. Aceasta are efect asupra receptorilor nicotinic acetilcolinici. Acțiunea citizinei este similară cu cea a nicotinei, dar în general este mai slabă. Citizina intră în competiție cu nicotina pentru aceiași receptori și treptat realizează dislocarea nicotinei, datorită legării sale mai puternice. Aceasta are o capacitate mai scăzută de stimulare a receptorilor nicotinic, în principal a celor de subtipul $\alpha_4\beta_2$ (este agonistul parțial al acestora) și trece în sistemul nervos central într-o măsură mai mică decât nicotina. Se presupune că, în sistemul nervos central, citizina acționează asupra mecanismelor implicate în dependența de nicotină și asupra eliberării neurotransmițătorilor. Acest lucru împiedică activarea -completă dependentă de nicotină a sistemului dopaminergic din calea mezolimbică și crește moderat nivelul de dopamină din creier, ceea ce ameliorează simptomele centrale ale sevrajului nicotinic. În sistemul nervos periferic, citizina stimulează și apoi infectează ganglionii vegetativi din sistemul nervos, produce o stimulare reflexă a respirației și a secreției de catecolamine din porțiunea corticală a suprarenalei, crește tensiunea arterială și previne apariția simptomelor periferice de sevraj nicotinic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica la animale:

După administrarea orală la șoarece a citizinei marcate în doză de 2 mg/kg, 42% din doza administrată a fost absorbită. Concentrația maximă de citizină în sânge a fost raportată după 120 de minute, iar într-un interval de 24 de ore 18% din doză a fost excretată în urină. Timpul de înjumătățire al citizinei determinat după administrarea intravenoasă a fost de 200 de minute. Aproape 1/3 din doza administrată intravenos a fost excretată în urină în 24 de ore, iar 3% din doză a fost excretată în decurs de 6 ore prin fecale. Cea mai mare concentrație a medicamentului a fost constatată în ficat, suprarenale și rinichi. După administrarea intravenoasă, concentrația de citizină în bilă a fost de 200 de ori mai mare decât în sânge. Nivelul constant al concentrației de citizină în sânge a fost atins în două faze, după administrarea percutanată la iepure. Prima fază a durat 24 de ore, iar a doua fază, următoarele trei zile. În prima fază, viteza de absorbție și nivelul sanguin al medicamentului au fost de două ori mai mari decât în a doua fază. Volumul de distribuție (Vd) la iepure după administrarea orală și intravenoasă a fost de 6,21 l/kg și, respectiv, de 1,02 l/kg. După administrarea subcutanată a 1 mg/kg citizină la șobolani masculi, concentrația sanguină a fost de 516 ng/ml, iar concentrația în creier a fost de 145 ng/ml. Concentrația în creier a fost mai puțin de 30% din concentrația în sânge. În cadrul unor experimente similare cu nicotina administrată subcutanat, concentrația de nicotină în creier a fost de 65% din concentrația în sânge.

Farmacocinetica la om:

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale citizinei au fost testate după o doză orală unică din formularea cu conținut de 1,5 mg de citizină la 36 de voluntari sănătoși. După administrarea orală, citizina a fost absorbită rapid din tractul gastro-intestinal. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime de 15,55 ng/ml a fost atinsă după o medie de 0,92 ore.

Metabolizare

Citizina a fost metabolizată în mică măsură.

Eliminare

64% din doză a fost excretată sub formă nemodificată în urină într-un interval de 24 de ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 4 ore. Timpul mediu de rezidență în organism (TMR) a fost de aproximativ 6 ore.

Nu există date privind pacienții cu insuficiență renală și hepatică, iar influența alimentelor asupra expunerii la citizina nu este cunoscută.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor non-BPL privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoarece, șobolan și câine nu au evidențiat o toxicitate semnificativă asociată cu hematopoieza, mucoasa gastrică, rinichii, ficatul și alte organe interne.

Citizina nu a prezentat genotoxicitate într-un studiu *in vivo* realizat la șoarece. Nu au existat dovezi privind embriotoxicitatea citizinei la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Dibehenat de glicerol

Hipromeloză 3 mPas

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PCTFE/Al plasate într-o cutie de carton care conține 100 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice, Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10506/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020