

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Defumoxan 1,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cytisinum 1,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulatá, bikonvexní, bílá tableta o průměru 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Odvykání kouření a snížení chuti na nikotin u kuřáků, kteří jsou ochotni přestat kouřit. Cílem léčby pomocí přípravku Defumoxan je trvalé ukončení používání výrobků obsahujících nikotin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedno balení přípravku Defumoxan (100 tablet) postačuje ke kompletní léčebné kúře.

Doba trvání léčby je 25 dní.

Přípravek Defumoxan se užívá podle následujícího léčebného plánu:

Dny léčby	Doporučené dávkování	Maximální denní dávka
Od 1. do 3. dne	1 tableta každé 2 hodiny	6 tablet
Od 4. do 12. dne	1 tableta každé 2,5 hodiny	5 tablet
Od 13. do 16. dne	1 tableta každé 3 hodiny	4 tablety
Od 17. do 20. dne	1 tableta každých 5 hodin	3 tablety
Od 21. do 25. dne	1–2 tablety denně	do 2 tablet

S kouřením je třeba přestat nejpozději do 5. dne léčby. S kouřením není možné pokračovat během léčby, protože to může zhoršit nežádoucí účinky (viz bod 4.4). Pokud je léčba neúspěšná, je nutné ji ukončit, s léčbou se může znovu začít za 2 až 3 měsíce.

Zvláštní skupiny pacientů (porucha funkce ledvin, porucha funkce jater)

Neexistují žádné klinické zkušenosti s přípravkem Defumoxan u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, a proto se léčivý přípravek v této skupině pacientů nedoporučuje užívat.

Starší pacienti

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem se přípravek Defumoxan nedoporučuje užívat u pacientů starších 65 let.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Defumoxan u osob mladších 18 let nebyla stanovena. Přípravek Defumoxan se nedoporučuje užívat u osob mladších 18 let.

Způsob podání

Přípravek Defumoxan se má užívat perorálně s dostatečným množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Nestabilní angina pectoris,
Anamnéza nedávného infarktu myokardu,
Klinicky významné arytmie,
Anamnéza nedávné cévní mozkové příhody,
Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Defumoxan mohou užívat pouze osoby s vážným úmyslem zbavit se závislosti na nikotinu. Je třeba, aby si pacient byl vědom toho, že současné podávání léku a kouření nebo používání výrobků obsahujících nikotin může vést ke zhoršení nežádoucích účinků nikotinu.

Přípravek Defumoxan je nutné užívat s opatrností v případě ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, hypertenze, feochromocytomu, aterosklerózy a jiných periferních cévních onemocnění, žaludečního a duodenálního vředu, gastroezofageálního refluxu, hypertyreózy, diabetu a schizofrenie.

Odvykání kouření: Polycyklické aromatické uhlovodíky v tabákovém kouři indukují metabolismus léků metabolizovaných enzymem CYP 1A2 (a případně CYP 1A1). Pokud kuřák přestane kouřit, může to vést k pomalejšímu metabolismu a následnému zvýšení hladin těchto léků v krvi. To má potencionálně klinický význam u přípravků s úzkým terapeutickým oknem, jako jsou např. theofylin, takrin, klozapin a ropinirol.

Plazmatická koncentrace jiných léčivých přípravků částečně metabolizovaných enzymem CYP1A2, např. imipramin, olanzapin, klomipramin a fluvoxamin, se při odvykání kouření také může zvýšit, přestože chybí údaje, které by to potvrdily, a možný klinický význam účinku na tyto léky není znám. Omezené údaje naznačují, že metabolismus flekainidu a pentazocinu může být kouřením také indukován.

Depresivní nálada, vzácně zahrnující sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu, mohou být příznakem vysazení nikotinu. Lékaři si musí být vědomi možného výskytu závažných neuropsychiatrických příznaků u pacientů, kteří se pokoušejí přestat kouřit, ať za pomoci léčby, nebo bez ní.

Anamnéza psychiatrických poruch během odvykání kouření za pomoci léčby, nebo bez ní, je spojována se zhoršením skrytého psychiatrického onemocnění (např. deprese).

U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba dbát opatrnosti a pacienty odpovídajícím způsobem informovat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Defumoxan používat velmi účinnou antikoncepci (viz body 4.5 a 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Defumoxan není možné užívat s léky k léčbě tuberkulózy. Žádné další klinické údaje o významné interakci s jinými léky nejsou k dispozici.

Je třeba, aby si pacient byl vědom toho, že současné podávání léku a kouření nebo používání výrobků obsahujících nikotin může vést ke zhoršení nežádoucích účinků nikotinu (viz bod 4.4).

Hormonální antikoncepce

V současnosti není známo, zda může přípravek Defumoxan snížit účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, a proto ženy, které takovou hormonální antikoncepci užívají, mají používat druhou bariérovou metodu antikoncepce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje nebo existují jen omezené údaje o užívání cytisinu u těhotných žen.

Výzkumné studie prováděné na zvířatech jsou z hlediska reprodukční toxicity nedostatečné (viz bod 5.3).

Přípravek Defumoxan je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Přípravek Defumoxan je v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Žádné údaje ohledně vlivu přípravku Defumoxan na fertilitu nejsou k dispozici.

Ženy v fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Defumoxan používat velmi účinnou antikoncepci (viz body 4.5 a 4.4). Ženy, které užívají systémově působící hormonální antikoncepci, mají přidat druhou bariérovou metodu antikoncepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Defumoxan nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie a předchozí zkušenosti s užíváním přípravku obsahujícího cytisin naznačují dobrou snášenlivost této látky. Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 6 – 15,5 % a v kontrolovaných studiích byl srovnatelný s podílem pacientů, kteří ukončili léčbu v rámci skupiny léčené placebem. Obvykle byly pozorovány mírné až středně závažné nežádoucí účinky, a to nejčastěji v souvislosti s gastrointestinálním traktem. Většina vedlejších účinků se objevila na začátku léčby a v jejím průběhu ustoupila. Tyto příznaky mohly být spíše důsledkem odvykání kouření než užíváním léčivého přípravku.

Všechny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a četností výskytu v klinických hodnoceních jsou uvedeny níže. Frekvence výskytu jsou stanoveny následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy metabolismu a výživy:

velmi časté: změna chuti k jídlu (většinou zvýšená), přibývání na váze

Poruchy nervového systému:

velmi časté: závrať, podrážděnost, změny nálady, úzkost, poruchy spánku (nespavost, ospalost, letargie, abnormální sny, noční můry), bolest hlavy

časté: problémy s koncentrací

méně časté: pocit těžké hlavy, snížené libido

Poruchy oka:

méně časté: slzení

Srdeční poruchy:

velmi časté: tachykardie

časté: pomalá tepová frekvence

Cévní poruchy:

velmi časté: hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

méně časté: dyspnoe, zvýšená produkce hlenu

Gastrointestinální poruchy:

velmi časté: sucho v ústech, průjem, nauzea, změny chuti, pálení žáhy, zácpa, zvracení, bolest břicha (zejména horní poloviny břicha)

časté: abdominální distenze, pálení jazyka

méně časté: nadměrné slinění

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

velmi časté: vyrážka

méně časté: pocení, snížená elasticita kůže

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

velmi časté: myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

velmi časté: vyčerpání

časté: malátnost

méně časté: únava

Vyšetření:

méně časté: zvýšení sérových hladin aminotransferáz

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při předávkování přípravkem Defumoxan jsou pozorovány příznaky intoxikace nikotinem. Příznaky předávkování zahrnují malátnost, nauzeu, zvracení, zvýšenou tepovou frekvenci, kolísání krevního tlaku, poruchy dýchání, poruchy zraku, klonické křeče. U všech případů předávkování je třeba postupovat podle standardního postupu jako při akutní otravě, je třeba provést laváž žaludku a diurézu řízenou infuzními tekutinami a diuretiky. V případě potřeby je možné použít antiepileptika působící na

kardiovaskulární systém a stimulující dýchání. Je třeba sledovat dýchání, krevní tlak a tepovou frekvenci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii závislosti na nikotinu,
ATC kód: N07BA04

Užívání přípravku Defumoxan umožňuje pozvolné snížení závislosti na nikotinu tím, že zmírňuje abstinenci příznaky.

Léčivou látkou přípravku Defumoxan je rostlinný alkaloid cytisin (který se mimo jiné vyskytuje v semenech keře štedřence, rodu *Laburnum*) s chemickou strukturou podobnou nikotinu. Má vliv na acetylcholinové nikotinové receptory. Působení cytisinu je podobné nikotinu, ale je obecně slabší. Cytisin s nikotinem soutěží o stejné receptory a díky své silnější vazbě postupně nikotin vytěsňuje. Má menší schopnost stimulovat nikotinové receptory, zejména subtyp $\alpha_4\beta_2$ (je to jejich částečný agonista) a do centrální nervové soustavy prostupuje méně než nikotin. Předpokládá se, že cytisin v centrální nervové soustavě působí na mechanismus, který se podílí na závislosti na nikotinu a na uvolňování neurotransmiterů. Zabraňuje plně, na nikotinu závislé aktivaci mezolimbického dopaminového systému a mírně zvyšuje hladinu dopaminu v mozku, což zmírňuje centrální příznaky spojené s vysazením nikotinu. V periferním nervovém systému cytisin stimuluje a poté ovlivňuje autonomní ganglia nervové soustavy, způsobuje reflexní stimulaci dýchání a sekreci katecholaminů z dřeně nadledvin, zvyšuje krevní tlak a zabraňuje periferním příznakům spojeným s vysazením nikotinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika u zvířat:

Po perorálním podání cytisinu v dávce 2 mg/kg myšim se absorbovalo 42 % podané dávky. Maximální koncentrace cytisinu v krvi byla zaznamenána po 120 minutách a do 24 hodin se 18 % dávky vyloučilo močí. Poločas eliminace cytisinu stanovený po intravenózní aplikaci byl 200 minut. Téměř 1/3 dávky podané intravenózně byla vyloučena močí za 24 hodin a 3 % dávky do 6 hodin ve stolici. Nejvyšší koncentrace léku byly naměřeny v játrech, nadledvinách a ledvinách. Po intravenózním podání byla koncentrace cytisinu ve žluči 200krát vyšší než v krvi. Stálé hladiny koncentrace cytisinu v krvi se po perkutánním podání králíkům dosáhlo ve dvou fázích. První fáze trvala 24 hodin a druhá fáze trvala další tři dny. V první fázi byla rychlost absorpce a hladina léku v krvi dvakrát vyšší než ve druhé fázi. U králíků byl distribuční objem (V_d) po perorálním podání 6,21 l/kg a po intravenózním podání 1,02 l/kg. Po subkutánním podání 1 mg/kg cytisinu potkanům byla koncentrace v krvi 516 ng/ml a v mozku 145 ng/ml. Koncentrace v mozku byla nižší než 30% koncentrace v krvi. V podobných experimentech se subkutánním podáním nikotinu byla koncentrace nikotinu v mozku ve výši 65% koncentrace v krvi.

Farmakokinetika u lidí:

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti cytisinu byly testovány u 36 zdravých dobrovolníků po jednorázovém perorálním podání 1,5 mg cytisinu. Po perorálním podání se cytisin z gastrointestinálního traktu rychle vstřebal. Průměrné maximální plazmatické koncentrace 15,55 ng/ml bylo dosaženo za průměrnou dobu 0,92 hodin.

Biotransformace

Cytisin byl mírně metabolizován.

Eliminace

64 % dávky bylo vyloučeno močí v nezměněné podobě do 24 hodin. Střední poločas eliminace v plazmě byl asi 4 hodiny. Průměrný retenční čas (MRT) byl asi 6 hodin.

Neexistují žádné údaje u pacientů s poruchou ledvin a jater a není znám vliv stravy na expozici látkou cytisin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje ze studií, které sledovaly toxicitu po opakovaných dávkách, genotoxicitu, reprodukční a vývojovou toxicitu a nebyly prováděny dle GLP, neprokázaly pro člověka žádné zvláštní riziko.

Studie toxicity po opakovaných dávkách u myší, potkanů a psů neprokázaly významnou toxicitu v souvislosti s krvetvorbou, žaludeční sliznicí, ledvinami, játry a jinými vnitřními orgány.

Cytisin nebyl ve studiích na myších *in vivo* genotoxický. Nebyly nalezeny žádné důkazy o embryotoxicitě cytisinu u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Glycerol-dibehenát
Hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/hliníkové nebo PVC/PE/PVDC/hliníkové blistry v krabičce obsahující 100 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice

Polsko
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/838/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 12. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 7. 2023