

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Defucitan, 1,5 mg, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1,5 mg di citisina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda, biconvessa, bianca, con un diametro di 6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Smettere di fumare e ridurre il desiderio di nicotina nei fumatori che hanno intenzione di smettere di fumare. L'obiettivo del trattamento con Defucitan è l'interruzione definitiva dell'uso di prodotti contenenti nicotina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una confezione di Defucitan (100 compresse) è sufficiente per un ciclo completo di trattamento. La durata della terapia è di 25 giorni.

Defucitan deve essere assunto secondo il programma seguente:

Giorni di trattamento	Dose raccomandata	Dose massima quotidiana
Dal 1° al 3° giorno	1 compressa ogni 2 ore	6 compresse
Dal 4° al 12° giorno	1 compressa ogni 2,5 ore	5 compresse
Dal 13° al 16° giorno	1 compressa ogni 3 ore	4 compresse
Dal 17° al 20° giorno	1 compressa ogni 5 ore	3 compresse
Dal 21° al 25° giorno	1-2 compresse al giorno	fino a un massimo di 2 compresse

Occorre smettere di fumare entro e non oltre il 5° giorno di trattamento. Non si deve continuare a fumare durante il trattamento poiché ciò può aggravare le reazioni avverse (si veda il paragrafo 4.4). In caso di fallimento del trattamento, questo deve essere sospeso e può essere ripreso dopo 2-3 mesi.

Popolazione speciale (insufficienza renale, insufficienza epatica)

Non esiste esperienza clinica di Defucitan in pazienti con insufficienza renale o epatica, pertanto l'uso del farmaco non è raccomandato per tale popolazione di pazienti.

Popolazione anziana

A causa della limitata esperienza clinica, l'uso di Defucitan non è raccomandato in pazienti anziani di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Defucitan nei soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. L'uso di Defucitan non è raccomandato in soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione

Defucitan deve essere assunto per via orale con la quantità di acqua adeguata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,

Angina instabile,

Storia recente di infarto al miocardio,

Aritmie clinicamente significative,

Storia di ictus recente,

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Defucitan dovrebbe essere preso solamente dai soggetti seriamente intenzionati a eliminare la dipendenza da nicotina. Il paziente deve essere consapevole del fatto che la somministrazione simultanea del farmaco e il fumo o l'uso di prodotti contenenti nicotina possono portare a reazioni avverse da nicotina aggravate. Defucitan deve essere assunto con cautela in caso di cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, ipertensione, feocromocitoma, aterosclerosi e altre malattie vascolari periferiche, ulcera gastrica e duodenale, malattia da reflusso gastroesofageo, ipertiroidismo, diabete e schizofrenia.

Smettere di fumare: Gli idrocarburi policiclici aromatici nel fumo di tabacco inducono il metabolismo dei farmaci metabolizzati da CYP 1A2 (e possibilmente da CYP 1A1). Quando un fumatore smette di fumare, ciò può comportare un rallentamento del metabolismo e un conseguente aumento di tali farmaci nel sangue. Ciò è di potenziale importanza clinica per i prodotti con una finestra terapeutica ristretta, per esempio la teofillina, la tacrina, la clozapina e il ropinirolo.

Con l'interruzione del fumo può aumentare anche la concentrazione nel plasma di altri medicinali metabolizzati in parte da CYP1A2, per esempio imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina, anche se mancano dati a supporto di ciò e non è noto il possibile significato clinico di tale effetto per detti farmaci. Dati clinici limitati indicano che anche il metabolismo di flecainide e pentazocina può essere indotto dal fumo.

Uno stato d'animo depresso, che raramente comprende idee suicide e tentativi di suicidio, può essere un sintomo dell'astinenza da nicotina. I medici devono essere consapevoli della possibile comparsa di gravi sintomi neuropsichiatrici nei pazienti che tentano di smettere di fumare con o senza trattamento.

Storia di malattie psichiatriche. La cessazione del fumo, con o senza farmacoterapia, è stata associata ad una esacerbazione di patologie psichiatriche preesistenti (per esempio, la depressione).

Occorre prestare attenzione ai pazienti con una storia di malattia psichiatrica, i quali devono esserne pertanto informati.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante l'assunzione di Defucitan (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Defucitan non deve essere usato con farmaci anti-tubercolosi. Non è presente nessun altro dato clinico sull'interazione significativa con altri farmaci.

Il paziente deve essere consapevole del fatto che la somministrazione simultanea del farmaco e il fumo o l'uso di prodotti contenenti nicotina possono portare a reazioni avverse da nicotina aggravate (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi ormonali

Al momento non è noto se Defucitan possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, pertanto le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica dovrebbero aggiungere un secondo metodo di barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso della citisina nelle donne in gravidanza sono assenti o presenti in quantità limitata. Gli studi condotti sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Defucitan è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Defucitan è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Defucitan per quanto riguarda la fertilità.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante l'assunzione di Defucitan (vedere paragrafi 4.5 e 4.4). Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un secondo metodo di barriera.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Defucitan non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli studi clinici e l'esperienza pregressa sull'uso del prodotto contenente citisina indicano una buona tollerabilità della citisina. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 6-15,5 % e in studi controllati è stata paragonabile alla percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento nel gruppo placebo. Reazioni avverse da lievi a moderate sono state comunemente osservate, più frequentemente per quanto riguarda il tratto gastrointestinale. La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata all'inizio della terapia e si è risolta durante il trattamento. Tali sintomi potrebbero anche essere il risultato dell'interruzione del fumo, piuttosto che dell'uso del farmaco.

Tutte le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza di insorgenza negli studi clinici sono elencate di seguito. La frequenza dell'insorgenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

molto comune: cambiamento dell'appetito (principalmente un aumento), aumento del peso

Disturbi del sistema nervoso:

molto comune: vertigini, irritabilità, cambiamenti di umore, ansia, disturbi del sonno (insonnia, sonnolenza, letargia, sogni anormali, incubi), mal di testa

comune: difficoltà di concentrazione

non comune: sensazione di pesantezza alla testa, calo della libido

Disturbi agli occhi:

non comune: lacrimazione

Disturbi cardiaci:

molto comune: tachicardia
comune: battito cardiaco lento

Disturbi vascolari:

molto comune: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

non comune: dispnea, aumento dell'espettorato

Disordini gastrointestinali:

molto comune: secchezza delle fauci, diarrea, nausea, alterazioni del gusto, bruciore di stomaco, costipazione, vomito, dolore addominale (specialmente nella parte superiore dell'addome)
comune: distensione addominale, lingua infiammata
non comune: salivazione eccessiva

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

molto comune: eruzione cutanea
non comune: sudorazione, ridotta elasticità della pelle

Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

molto comune: mialgia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

molto comune: affaticamento
comune: malessere
non comune: stanchezza

Indagini:

non comune: aumento dei livelli di transaminasi nel siero

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di Defucitan, si osservano sintomi di intossicazione da nicotina. I sintomi di sovradosaggio comprendono malessere, nausea, vomito, aumento della frequenza cardiaca, oscillazioni della pressione sanguigna, disturbi respiratori, disturbi visivi, convulsioni cloniche. In tutti i casi di sovradosaggio, si dovrebbe adottare la procedura standard per l'avvelenamento acuto; si deve eseguire il lavaggio gastrico e la diuresi deve essere controllata con fluidi per infusione e diuretici. Se necessario, possono essere utilizzati i farmaci antiepilettici, che agiscono sul sistema cardiovascolare e stimolano la respirazione. La respirazione, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca devono essere monitorate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaco usato nella dipendenza da nicotina, codice ATC: N07BA04

L'uso di Defucitan consente una riduzione graduale della dipendenza da nicotina alleviando i sintomi di astinenza.

Il principio attivo di Defucitan è citisina, un alcaloide vegetale (trovata, tra l'altro, nei semi di fiori di maggiociondolo, genere *Laburnum*), con una struttura chimica simile alla nicotina. Ha un effetto sui recettori nicotinici dell'acetilcolina. L'azione della citisina è simile a quella della nicotina, ma in generale più debole. La citisina compete con la nicotina per gli stessi recettori e sostituisce gradualmente la nicotina a causa del suo legame più forte. Ha una capacità inferiore di stimolare i recettori nicotinici, principalmente il sottotipo $\alpha_4\beta_2$ (è il loro agonista parziale) e passa nel sistema nervoso centrale meno della nicotina. Si ipotizza che nel sistema nervoso centrale la citisina agisca sul meccanismo coinvolto nella dipendenza da nicotina e sul rilascio di neurotrasmettitori. Previene la piena attivazione del sistema mesolimbico della dopamina dipendente da nicotina e aumenta moderatamente il livello di dopamina nel cervello, alleviando i sintomi principali dell'astinenza da nicotina. Nel sistema nervoso periferico, la citisina stimola e quindi infetta i gangli autonomi del sistema nervoso, provoca una stimolazione riflessa della respirazione e della secrezione di catecolamine dalla parte centrale della ghiandola surrenale, aumenta la pressione sanguigna e previene i sintomi periferici di astinenza da nicotina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica negli animali:

Dopo somministrazione orale di citisina marcata alla dose di 2 mg/kg nei topi, è stato assorbito il 42 % della dose somministrata. La massima concentrazione di citisina nel sangue è stata osservata dopo 120 minuti ed entro 24 ore il 18 % della dose è stato espulso nelle urine. L'emivita della citisina, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di 200 minuti. Quasi 1/3 della dose somministrata per via endovenosa è stata espulsa nelle urine nelle 24 ore e il 3 % della dose entro 6 ore con le feci. Le concentrazioni più alte di farmaco sono state rilevate nel fegato, nelle ghiandole surrenali e nei reni. Dopo somministrazione endovenosa, la concentrazione di citisina nella bile era 200 volte superiore rispetto al sangue. Il livello costante di concentrazione di citisina nel sangue è stato raggiunto in due fasi dopo la sua somministrazione percutanea ai conigli. La prima fase è durata 24 ore e la seconda fase per i successivi tre giorni. Nella prima fase, il tasso di assorbimento e il livello del farmaco nel sangue erano due volte superiori rispetto alla seconda fase. Il volume di distribuzione (Vd) nei conigli dopo somministrazione orale ed endovenosa era rispettivamente di 6,21 l/kg e 1,02 l/kg. Dopo somministrazione sottocutanea di 1 mg/kg di citisina nei ratti maschi, la concentrazione nel sangue era di 516 ng/ml e la concentrazione nel cervello era di 145 ng/ml. La concentrazione nel cervello era inferiore al 30 % della concentrazione nel sangue. In esperimenti simili con nicotina somministrata per via sottocutanea, la concentrazione di nicotina nel cervello era il 65 % della concentrazione nel sangue.

Farmacocinetica negli esseri umani:

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche della citisina sono state testate dopo una singola dose orale della formulazione contenente 1,5 mg di citisina in 36 volontari sani. Dopo somministrazione orale, la citisina è stata rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. La concentrazione massima media nel plasma di 15,55 ng/ml è stata raggiunta dopo una media di 0,92 ore.

Biotrasformazione

La citisina è stata leggermente metabolizzata.

Eliminazione

Il 64 % della dose è stato escreto senza modifiche nelle urine entro 24 ore. L'emivita media nel plasma è stata di circa 4 ore. Il tempo medio di permanenza (MRT) è stato di circa 6 ore.

Non ci sono dati nei pazienti con insufficienza renale ed epatica e l'influenza del cibo sull'esposizione alla citosina non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi non in GLP di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Studi di tossicità a dose ripetuta in topi, ratti e cani non hanno mostrato tossicità significativa in relazione a emopoiesi, mucosa gastrica, reni, fegato e altri organi interni.

La citisina non era genotossica in uno studio *in vivo* sui topi. Non ci sono evidenze di embriotossicità della citisina nei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio
Glicerolo dibeenato
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale al riparo da umidità e luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE /alluminio inseriti in una scatola di carta contenente 100 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Polonia
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048493011 - "1,5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco