

Anlage 1

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7005525.00.00

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cytisiniclin Adamed 1,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1,5 mg Cytisiniclin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 0,12 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe, hellgrüne bis grünliche Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Raucherentwöhnung und Verminderung des Verlangens nach Nikotin bei erwachsenen Rauchern, die mit dem Rauchen aufhören wollen.

Das Ziel der Behandlung mit Cytisiniclin Adamed ist die dauerhafte Beendigung der Anwendung nikotinhaltiger Produkte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Packung Cytisiniclin Adamed (100 Tabletten) reicht für einen kompletten Behandlungszyklus.

Die Behandlungsdauer beträgt 25 Tage.

Cytisiniclin Adamed sollte nach dem folgenden Schema eingenommen werden:

Behandlungstage	Empfohlene Dosis	Maximale Tagesdosis
Vom 1. bis 3. Tag	1,5 mg (1 Tablette) alle 2 Stunden	9 mg (6 Tabletten)
Vom 4. bis 12. Tag	1,5 mg (1 Tablette) alle 2 1/2 Stunden	7,5 mg (5 Tabletten)
Vom 13. bis 16. Tag	1,5 mg (1 Tablette) alle 3 Stunden	6 mg (4 Tabletten)
Vom 17. bis 20. Tag	1,5 mg (1 Tablette) alle 5 Stunden	4,5 mg (3 Tabletten)
Vom 21. bis 25. Tag	1,5 – 3 mg (1 – 2 Tabletten) pro Tag	bis zu 3 mg (2 Tabletten)

Die Blisterpackung ist mit den aufeinanderfolgenden Tagen der Einnahme von Cytisiniclin Adamed gekennzeichnet.

Das Rauchen sollte spätestens am 5. Tag der Behandlung eingestellt werden. Während der Behandlung darf nicht weitergeraucht werden, da sonst verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.4). Bei einem Therapieversagen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Sie kann nach 2 bis 3 Monaten wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion, eingeschränkte Leberfunktion

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Cytisiniclin Adamed bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung wird die Anwendung von Cytisiniclin Adamed bei älteren Patienten über 65 Jahren nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cytisiniclin Adamed bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Die Anwendung von Cytisiniclin Adamed bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Cytisiniclin Adamed ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit ausreichend Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

Instabile Angina pectoris,

Kürzlich durchgemachter Myokardinfarkt,

Klinisch relevante Arrhythmien,

Kürzlich aufgetretener Schlaganfall,

Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cytisiniclin Adamed darf nur von Personen angewendet werden, die ernsthaft entschlossen sind sich das Rauchen abzugewöhnen. Die Patienten müssen wissen, dass verstärkte Nebenwirkungen von Nikotin auftreten können, wenn während der Anwendung des Arzneimittels weiter geraucht wird oder nikotinhaltige Produkte angewendet werden.

Cytisiniclin Adamed muss mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Phäochromozytom, Arteriosklerose und anderen peripheren Gefäßerkrankungen, Magen-/Duodenalulzera, gastroösophagealem Reflux, Hyperthyreose, Diabetes mellitus und Schizophrenie, beeinträchtigter Nieren- und Leberfunktion.

Beendigung des Rauchens

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch induzieren den Abbau von Wirkstoffen, die über CYP 1A2 (und möglicherweise durch CYP 1A1) metabolisiert werden. Wenn ein Raucher mit dem Rauchen aufhört, kann dies zu einer langsameren Metabolisierung und in der Folge zu höheren Blutspiegeln dieser Wirkstoffe führen. Dies ist möglicherweise klinisch relevant für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Theophyllin, Tacrin, Clozapin und Ropinirol).

Auch die Plasmaspiegel anderer Arzneimittel, die teilweise über CYP 1A2 metabolisiert werden (z. B. Imipramin, Olanzapin, Clomipramin und Fluvoxamin), können bei einem Rauchstopp ansteigen. Dies wurde jedoch nicht durch Daten belegt, und die mögliche klinische Bedeutung eines solchen Effekts ist nicht bekannt. Begrenzte vorliegende Daten deuten darauf hin, dass auch die Metabolisierung von Flecainid und Pentazocin durch Rauchen induziert werden kann.

Eine depressive Stimmungslage, selten verbunden mit Suizidgedanken und Suizidversuch, kann ein Symptom des Nikotinentzugs sein. Die behandelnden Ärzte sollten sich dessen bewusst sein, dass Patienten, die – mit oder ohne unterstützende Behandlung – das Rauchen aufgeben, schwerwiegende neuropsychiatrische Symptome entwickeln können.

Psychiatrische Vorerkrankungen

Eine Raucherentwöhnung – mit oder ohne Arzneimitteltherapie – wurde mit der Exazerbation einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung (z. B. Depression) in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen Vorsicht ist geboten, und die Patienten sollten entsprechend beraten werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cytisiniclin Adamed eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Aspartam (E951)

Cytisiniclin Adamed enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cytisiniclin Adamed sollte nicht zusammen mit Tuberkulostatika angewendet werden. Sonstige klinische Daten zu relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln liegen nicht vor.

Die Patienten müssen wissen, dass verstärkte Nebenwirkungen von Nikotin auftreten können, wenn während der Anwendung des Arzneimittels weiter geraucht wird oder nikotinhaltige Produkte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist nicht bekannt, ob Cytisiniclin Adamed die Wirksamkeit systemischer hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt. Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten daher zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cytisiniclin bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Cytisiniclin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da es die Placenta passieren kann (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Physiko-chemische Daten weisen darauf hin, dass Cytisiniclin in die Milch ausgeschieden wird. Daher ist Cytisiniclin Adamed während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Cytisiniclin Adamed auf die Fertilität.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cytisiniclin Adamed eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cytisiniclin Adamed hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die klinischen Studien und bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung von Cytisiniclin-haltigen Arzneimitteln weisen auf eine gute Verträglichkeit von Cytisiniclin hin.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrachen, lag bei 6–15,5 % und war in kontrollierten Studien dem Anteil der Patienten vergleichbar, der die Therapie in der Placebo-Gruppe abbrach. In der Regel wurden leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen beobachtet. Diese betrafen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt. Die meisten Nebenwirkungen traten zu Beginn der Therapie auf und klangen im weiteren Verlauf der Behandlung wieder ab. Diese Symptome sind möglicherweise auch auf die Raucherentwöhnung zurückzuführen und nicht auf die Anwendung des Arzneimittels.

Im Folgenden sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und der Häufigkeit, in der sie in klinischen Studien auftraten, aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Veränderungen (meistens Zunahme) des Appetits, Gewichtszunahme

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindel, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Lethargie, ungewöhnliche Träume, Albträume), Kopfschmerzen

Häufig: Konzentrationsstörungen

Gelegentlich: Gefühl eines schweren Kopfes, verminderter Geschlechtstrieb

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: verstärkte Tränensekretion

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: Tachykardie

Häufig: verlangsamte Herzfrequenz

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe, vermehrte Bildung von Sputum

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Mundtrockenheit, Diarrhö, Übelkeit, Veränderung des Geschmacksempfindens, Sodbrennen, Obstipation, Erbrechen, abdominale Schmerzen (insbesondere im Oberbauch)

Häufig: geblähtes Abdomen, Zungenbrennen

Gelegentlich: übermäßige Speichelbildung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Sehr häufig: Hautausschlag

Gelegentlich: Schwitzen, verminderte Hautelastizität

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig: Myalgien

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Fatigue

Häufig: Unwohlsein

Gelegentlich: Müdigkeit

Untersuchungen:

Gelegentlich: Anstieg der Transaminasenspiegel im Serum

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Cytisiniclin Adamed können die Symptome einer Nikotinintoxikation auftreten. Überdosierungssymptome sind Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, beschleunigte Herzfrequenz, Blutdruckschwankungen, Atemstörungen, Sehstörungen, klonische Anfälle. In allen Fällen einer Überdosierung sind die üblichen Maßnahmen wie bei akuten Vergiftungen zu ergreifen; es sollte eine Magenspülung durchgeführt werden und die Diurese sollte mit Infusionen und Diuretika kontrolliert werden. Antiepileptika mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System und stimulierender Wirkung auf die Atmung können bei Bedarf angewendet werden. Atmung, Blutdruck und Herzfrequenz sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem; Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit
ATC-Code: N07BA04

Die Anwendung von Cytisiniclin Adamed ermöglicht eine schrittweise Reduktion der Nikotinabhängigkeit durch Linderung der Entzugserscheinungen.

Der Wirkstoff von Cytisiniclin Adamed ist das pflanzliche Alkaloid Cytisiniclin, das unter anderem in Samen des Goldregens (*Laburnum*) enthalten ist und eine ähnliche chemische Struktur hat wie Nikotin. Seine Wirkung wird über die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren vermittelt. Die Wirkung von Cytisiniclin ist der von Nikotin vergleichbar, aber im Allgemeinen schwächer. Cytisiniclin konkurriert mit Nikotin um dieselben Rezeptoren und verdrängt Nikotin allmählich aufgrund seiner stärkeren Bindungsaffinität. Es hat eine geringere Stimulationswirkung auf Nikotinrezeptoren, insbesondere vom Typ $\alpha 4\beta 2$ (an denen es als partieller Agonist wirkt), und tritt in einem geringeren Ausmaß als Nikotin in das zentrale Nervensystem über.

Man nimmt an, dass Cytisiniclin im Zentralnervensystem die Mechanismen der Nikotinabhängigkeit und die Freisetzung von Neurotransmittern beeinflusst. Es verhindert die vollständige nikotinabhängige Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems und bewirkt eine mäßiggradige Steigerung der Dopaminspiegel im Gehirn, wodurch die zentralnervösen Symptome des Nikotinentzugs gelindert werden. Im peripheren Nervensystem stimuliert Cytisiniclin die autonomen Ganglien des Nervensystems und wirkt auf diese ein, bewirkt eine reflektorische Atemstimulation und Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark, steigert den Blutdruck und verhindert die peripheren Symptome des Nikotinentzugs.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik bei Tieren:

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Cytisiniclin in einer Dosis von 2 mg/kg bei Mäusen wurden 42 % der Dosis resorbiert. Die maximale Cytisiniclin-Konzentration im Blut wurde nach 120 Minuten gemessen, und innerhalb von 24 Stunden wurden 18 % der Dosis im Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Cytisiniclin betrug nach intravenöser Verabreichung 200 Minuten. Von der intravenös verabreichten Dosis wurde annähernd 1/3 innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden und 3 % innerhalb von 6 Stunden in den Faeces. Die höchsten Wirkstoffkonzentrationen fanden sich in der Leber, den Nebennieren und den Nieren. Nach intravenöser Anwendung war die Cytisiniclin-Konzentration in der Galle 200-fach höher als im Blut. Nach perkutaner Verabreichung an Kaninchen wurde ein konstanter Cytisiniclin-Blutspiegel in zwei Phasen erreicht. Die erste Phase dauerte 24 Stunden und die zweite Phase die nächsten drei Tage. In der ersten Phase waren die Resorptionsrate und der Blutspiegel des Wirkstoffs doppelt so hoch wie in der zweiten Phase. Das Verteilungsvolumen betrug bei Kaninchen nach oraler bzw. intravenöser Anwendung 6,21 l/kg bzw. 1,02 l/kg. Nach subkutaner Anwendung von 1 mg/kg Cytisiniclin bei männliche Ratten betrug die Konzentration im Blut 516 ng/ml und die Konzentration im Gehirn 145 ng/ml. Die Konzentration im Gehirn betrug weniger als 30 % der Konzentration im Blut. In ähnlichen Untersuchungen mit subkutan angewendetem Nikotin betrug die Konzentration von Nikotin im Gehirn 65 % der Konzentration im Blut.

Pharmakokinetik beim Menschen:

Resorption

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cytisiniclin wurden nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 1,5 mg Cytisiniclin bei 36 gesunden Probanden bestimmt. Nach oraler Anwendung wurde Cytisiniclin rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von 15,55 ng/ml wurde nach einer mittleren Zeitdauer von 0,92 Stunden erreicht.

Biotransformation

Cytisiniclin wurde nur in geringem Umfang metabolisiert.

Elimination

64 % der Dosis wurden innerhalb von 24 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit betrug etwa 4 Stunden. Die mittlere Verweildauer (MRT) lag bei etwa 6 Stunden.

Daten von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor und der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Cytisiniclin-Exposition ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Der in experimentellen Studien an Mäusen, Ratten und Hunden geschätzte therapeutische Index ist breit. Bei Meerschweinchen wurden nach einer Einzeldosis von Cytisiniclin keine Herzerkrankungen festgestellt.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Mäusen, Ratten und Hunden ergaben keine signifikanten toxischen Wirkungen auf die Hämatopoese, Magenschleimhaut, Nieren, Leber und andere innere Organe.

Studien an isolierten Leber- und Nierenzellen haben keine besondere Toxizität von Cytisiniclin im Vergleich zu Nikotin gezeigt, außer einer ausgeprägteren Toxizität im Lipidperoxidationstest. Dies kann damit zusammenhängen, dass Cytisiniclin nicht extensiv von Hepatozyten metabolisiert wird.

Cytisiniclin war bei Mäusen nicht genotoxisch. In Untersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf embryotoxische Wirkungen von Cytisiniclin.

Studien an Hühnerembryos zeigten keine teratogene Wirkung. Embryotoxische Wirkungen wurden bei Hühnerembryonen nachgewiesen, die Cytisiniclin bei Höchstdosen und Dosen ausgesetzt wurden, die die beim Menschen angewendeten Höchstdosen überstiegen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

Maisstärke

Magnesium-aluminosilicat($\text{MgAl}_2\text{Si}_{1,7}\text{O}_{7,4}$)-hydrat

Hypromellose

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Mikrokristalline Cellulose

Talkum

Glycerol (E422)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Chinolingelb-Aluminiumsalz (E104)

Menthol-Aroma

Aspartam (E951)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Adamed Pharma S.A.
ul. Mariana Adamkiewicza, No. 6a
05-152 Pienków, Czosnów
Polen

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005525.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

2023.05.11

10. STAND DER INFORMATION

11/2025