

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zandraqet 1,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1,5 mg de citisiniclina, también conocida como citisina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 0,12 mg de aspartamo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color verde claro a verdoso, de 5 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Citisiniclina está indicado en adultos para el tratamiento de la deshabituación tabáquica.

El uso del medicamento permite una reducción gradual de la adicción a la nicotina y de la abstinencia nicotínica sin síntomas ni signos de abstinencia nicotínica. El objetivo final de la administración de este medicamento es la interrupción definitiva del consumo de productos que contienen nicotina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Un envase de citisiniclina (100 comprimidos) es suficiente para un ciclo de tratamiento completo. La duración del tratamiento es de 25 días.

Este medicamento debe tomarse según la siguiente pauta:

Días de tratamiento	Dosis recomendada	Dosis diaria máxima
Del 1º al 3º día	1 comprimido cada 2 horas	6 comprimidos
Del 4º al 12º día	1 comprimido cada 2,5 horas	5 comprimidos
Del 13º al 16º día	1 comprimido cada 3 horas	4 comprimidos
Del 17º al 20º día	1 comprimido cada 5 horas	3 comprimidos
Del 21º al 25º día	1 ó 2 comprimidos al día	Hasta 2 comprimidos

Debe dejar de fumar a más tardar el 5º día de tratamiento. No se debe seguir fumando durante el tratamiento porque esto podría empeorar las reacciones adversas (véase el apartado 4.4). En caso de fracaso del tratamiento, este debe interrumpirse y podrá reanudarse después de 2 ó 3 meses.

Poblaciones especiales (insuficiencia renal, insuficiencia hepática)

No existe experiencia clínica con este medicamento en pacientes con insuficiencia renal o hepática; por tanto, el medicamento no está recomendado para su uso en dicha población de pacientes.

Población de edad avanzada

Debido a la escasa experiencia clínica, este medicamento no está recomendado para su uso en pacientes - mayores de 65 años.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en menores de 18 años. Este medicamento no está recomendado para su uso en menores de 18 años.

Forma de administración

Este medicamento debe tomarse por vía oral con una cantidad adecuada de agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
Angina inestable,
Antecedentes de infarto de miocardio reciente,
Arritmias con relevancia clínica,
Antecedente reciente de accidente cerebrovascular, Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deben tomar este medicamento solamente las personas que tengan la firme intención de dejar de fumar. El paciente debe ser consciente de que fumar o usar productos que contengan nicotina simultáneamente con la administración del medicamento podría provocar reacciones adversas a la nicotina más graves. Este medicamento debe tomarse con precaución en caso de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, feocromocitoma, aterosclerosis y otras vasculopatías periféricas, úlcera gástrica y duodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipertiroidismo, diabetes y esquizofrenia.

Cese del hábito de fumar: Los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el humo del tabaco inducen el metabolismo de los fármacos metabolizados por la enzima CYP1A2 (y posiblemente por la enzima CYP1A1). Cuando un fumador deja de fumar, puede producirse una ralentización del metabolismo y un consiguiente aumento de las concentraciones sanguíneas de dichos fármacos. Esto puede tener una posible importancia clínica en aquellos productos que poseen un margen terapéutico estrecho (p. ej., teofilina, tacrina, clozapina y ropinirol).

Las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados parcialmente por la enzima CYP1A2 (p. ej., imipramina, olanzapina, clomipramina y fluvoxamina) también pueden aumentar al dejar de fumar, aunque faltan datos para apoyar esta hipótesis y se desconoce la posible relevancia clínica de este efecto para dichos medicamentos. Existen datos limitados que indican que el metabolismo de la flecainida y de la pentazocina también puede ser inducido por el hábito de fumar.

Un estado de ánimo deprimido, incluyendo raramente ideación suicida o intento de suicidio, puede ser un síntoma de abstinencia de la nicotina. Los médicos deben estar atentos a la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves en los pacientes que intentan dejar de fumar con o sin tratamiento.

Antecedentes de trastornos psiquiátricos, con o sin tratamiento farmacológico, se han relacionado con la exacerbación de una enfermedad psiquiátrica subyacente (p. ej., depresión). Debe prestarse atención a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica, los cuales deberán ser debidamente informados.

Mujeres en periodo fértil

Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen este medicamento (véanse los apartados 4.5 y 4.6).

Zandraqet contiene aspartamo

Este medicamento contiene 0,12 mg de aspartamo en cada comprimido. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento no debe tomarse junto con fármacos antituberculosos. No existen más datos clínicos sobre interacciones relevantes con otros medicamentos.

El paciente debe ser consciente de que fumar o usar productos que contengan nicotina simultáneamente con la administración del fármaco podría provocar reacciones adversas a la nicotina más graves (véase el apartado 4.4).

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si este medicamento puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos y, por tanto, las mujeres que los usan deben añadir un segundo método de barrera.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de citisiniclina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Este medicamento está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Este medicamento está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No hay datos relacionados con los efectos de este medicamento sobre la fertilidad.

Mujeres en periodo fértil

Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen este medicamento (ver secciones 4.5 y 4.4). Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales sistémicos deben añadir un segundo método de barrera.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Los estudios clínicos y la experiencia previa con el uso de productos que contienen citisiniclina indican que esta posee una buena tolerabilidad. La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 6-15,5 % y en estudios controlados dicho valor era semejante a la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento en el grupo tratado con placebo. Por lo general se observaron reacciones adversas de leves a moderadas, que afectaron con mayor frecuencia al tracto gastrointestinal. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron al principio del tratamiento y desaparecieron durante él. Estos síntomas también podrían ser consecuencia de dejar de fumar más que del uso del medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación de acuerdo a la frecuencia y clasificación por órgano y sistema. A continuación se detallan todas las reacciones adversas por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia de aparición en los ensayos clínicos. La frecuencia de aparición se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

muy frecuentes: cambios en el apetito (principalmente aumento), aumento de peso

Trastornos del sistema nervioso:

muy frecuentes: mareos, irritabilidad, cambios de humor, ansiedad, trastornos del sueño (insomnio, somnolencia, letargo, sueños anormales, pesadillas), cefaleas frecuentes: dificultad para concentrarse
poco frecuentes: sensación de pesadez en la cabeza, disminución de la libido

Trastornos oculares:

poco frecuentes: lagrimeo

Trastornos cardíacos:

muy frecuentes: taquicardia
frecuentes: frecuencia cardíaca lenta

Trastornos vasculares:

muy frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

poco frecuentes: disnea, aumento de esputo

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: boca seca, diarrea, náuseas, alteración del gusto, ardor de estómago, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal (especialmente en la parte superior del abdomen)
frecuentes: distensión abdominal, boca ardiente
poco frecuentes: salivación excesiva

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

muy frecuentes: erupción cutánea

poco frecuentes: sudoración, disminución de la elasticidad de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

muy frecuentes: mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

muy frecuentes: fatiga

frecuente: malestar general

poco frecuentes: cansancio

Exploraciones complementarias:

poco frecuentes: aumento de los niveles séricos de transaminasa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Los síntomas de intoxicación por nicotina se observan en caso de sobredosis de este medicamento. Los síntomas de sobredosis son, entre otros, malestar general, náuseas, vómitos, aumento de la frecuencia cardíaca, fluctuaciones de la presión arterial, trastornos respiratorios, trastornos visuales, convulsiones clónicas. En todos los casos de sobredosis, debe realizarse el procedimiento estándar que se aplica al envenenamiento agudo; debe realizarse un lavado gástrico y debe controlarse la diuresis con infusión de líquidos y diuréticos. Pueden utilizarse, en caso de necesidad, fármacos antiepilépticos que actúan sobre el aparato circulatorio y estimulan la respiración. Debe monitorizarse la respiración, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos usados en la dependencia a la nicotina, código ATC: N07BA04

Mecanismo de acción

El principio activo de este medicamento es la citisiniclina, un alcaloide vegetal (que se encuentra, por ejemplo, en las semillas de los árboles del género *Laburnum*), cuya estructura química es similar a la de la nicotina. Provoca un efecto sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina. La acción de la citisiniclina es similar a la de la nicotina, pero en general es más débil. La citisiniclina compite con la nicotina por los mismos receptores y gradualmente desplaza la nicotina al tener un enlace más fuerte. Tiene una menor capacidad de estimular los receptores nicotínicos, principalmente los del subtipo $\alpha_4\beta_2$ (es su agonista parcial) y menos nicotina pasa al sistema nervioso central. Se ha planteado la hipótesis de que en el sistema nervioso central la citisiniclina actúe sobre el mecanismo implicado en la dependencia de la nicotina y sobre la liberación de neurotransmisores. Previene la plena activación dependiente de nicotina del sistema dopaminérgico mesolímbico y aumenta moderadamente el nivel de dopamina en el cerebro, lo que alivia

los síntomas centrales de abstinencia de nicotina. En el sistema nervioso periférico, la citisiniclina estimula y tiene efecto en los ganglios autonómicos del sistema nervioso, provoca una estimulación refleja de la respiración y la secreción de catecolaminas de la parte central de la glándula suprarrenal, aumenta la presión arterial y previene los síntomas periféricos de la abstinencia de nicotina.

Efectos farmacodinámicos

El uso de este medicamento permite una reducción gradual de la dependencia de la nicotina mediante el alivio de los síntomas de abstinencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética en animales:

Tras la administración oral de citisiniclina en ratones a una dosis de 2 mg/kg, el 42% de la dosis administrada fue absorbida. La concentración máxima de citisiniclina en la sangre se produjo después de 120 minutos, y en el plazo de 24 horas el 18% de la dosis fue excretada en la orina. La semivida de la citisiniclina, determinada tras la administración por vía intravenosa, fue de 200 minutos. Casi 1/3 de la dosis administrada por vía intravenosa fue excretado en la orina en un plazo de 24 horas, mientras que el 3% de la dosis fue excretada con las heces en un plazo de 6 horas. Las concentraciones más altas de fármaco se produjeron en el hígado, en las glándulas suprarrenales y en los riñones. Tras la administración por vía intravenosa, la concentración de citisiniclina en la bilis era 200 veces más altas que en la sangre. Un nivel constante de concentración sanguínea de citisiniclina se logró en dos fases tras su administración por vía percutánea a los conejos. La primera fase duró 24 horas y la segunda fase los tres días siguientes. En la primera fase, la velocidad de absorción y la concentración sanguínea del fármaco fueron dos veces más altas que en la segunda fase. El volumen de distribución (Vd) en conejos tras la administración por vía oral y por vía intravenosa fue de 6,21 l/kg y de 1,02 l/kg respectivamente. Tras la administración subcutánea de 1 mg/kg de citisiniclina en ratas macho, la concentración sanguínea fue de 516 ng/ml y la concentración cerebral de 145 ng/ml. La concentración cerebral era menos del 30% de la concentración sanguínea. En experimentos similares con nicotina administrada por vía subcutánea, la concentración cerebral de nicotina fue el 65% de la concentración sanguínea.

Farmacocinética en humanos:

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de la citisiniclina fueron probadas tras una dosis única por vía oral de una formulación que contenía 1,5 mg de citisiniclina en 36 voluntarios sanos. Tras la administración oral, la citisiniclina fue rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática media máxima de 15,55 ng/ml fue alcanzada después de un promedio de 0,92 horas.

Biotransformación

La citisiniclina fue ligeramente metabolizada.

Eliminación

El 64% de la dosis se excretó inalterada en la orina en un plazo de 24 horas. La semivida media en plasma fue de aproximadamente 4 horas. El tiempo medio de permanencia en plasma (TMP) fue de aproximadamente 6 horas.

No existen datos en pacientes con insuficiencia renal ni hepática y se desconoce la influencia de los alimentos sobre la exposición a la citisiniclina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios no BPL de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratones, ratas y perros no mostraron toxicidad significativa en relación a hematopoyesis, mucosa gástrica, riñones, hígado y otros órganos internos.

La citisiniclina no fue genotóxica en un estudio *in vivo* en ratones. No hubo evidencia de embriotoxicidad de la citisiniclina en ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa

Manitol (E421)

Almidón de maíz

Aluminometasilicato de magnesio tipo A (dióxido de silicio, óxido de aluminio, óxido de magnesio)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

hipromelosa

celulosa microcristalina

talco

glicerol (E422)

dióxido de titanio (E171)

amarillo de quinoleína (E104)

índigo de carmín (E132)

Aroma de mentol

Aspartamo (E951).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC / PVDC / Aluminio con 100 comprimidos recubiertos con película en caja de cartón.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NewLine Pharma, S.L.
Calle Tarragona 151-157. Bloque A, portal 01, planta 11.
08014 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.445

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.