

 30. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nicolex, mundhulepulver, portionspose**

**0. D.SP.NR.**

 28005

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Nicolex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mg

En portionspose indeholder 2 mg nicotin.

4 mg

En portionspose indeholder 4 mg nicotin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Mundhulepulver i portionspose

Rektangulær portionspose fyldt med pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nicolex mundhulepulver i portionspose er indiceret til voksne for behandling af tobaksafhængighed ved at lindre nicotintrang og abstinenser.
Nicolex letter rygestop hos rygere, der er motiveret til at holde op, og letter reduktion af rygning hos rygere, der ikke er i stand til eller villige til at stoppe med at ryge.

Nicolex bør fortrinsvis anvendes sammen med et adfærdsmæssigt støtteprogram.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne og ældre
I begyndelsen tages en pose hver 1-2 timer. Den sædvanlige dosis er 8-12 poser om dagen. Den maksimale daglige dosis er 24 poser*.*

*Rygestop*Varigheden af behandling er individuel. Normalt bør behandlingen fortsættes i mindst 3 måneder. Nicotindosis bør derefter gradvist reduceres. Behandlingen bør ophøre, når dosis er reduceret til 1-2 poser om dagen.

Regelmæssig brug af Nicolex i mere end et år anbefales generelt ikke. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt med behandling i en længere periode for at undgå tilbagefald.

Eventuelt overskydende poser bør gemmes, da rygetrangen pludselig kan komme.

Rådgivning og støtte kan øge sandsynligheden for at lykkes med rygestop.

*Rygereduktion*Nicolex kan bruges mellem rygninger for at forlænge den rygefri periode og for at begrænse rygning så meget som muligt. Professionel hjælp bør søges, hvis det daglige antal cigaretter ikke er reduceret efter 6 ugers behandling.

Et forsøg på at stoppe med at ryge bør starte, så snart rygeren er motiveret herfor, dog senest 6 måneder efter behandlingens start.

Professionel hjælp bør søges, hvis det ikke er muligt at gøre et seriøst forsøg på rygestop inden for 9 måneder efter behandlingens start. Regelmæssig brug af Nicolex i mere end 1 år anbefales generelt ikke.

Nogle ex-rygere kan have brug for behandling i en længere periode for at undgå tilbagefald. Eventuelt overskydende poser bør gemmes, da rygetrangen pludselig kan komme.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population
Sikkerhed og virkning af Nicolex hos børn og unge under 18 år er ikke bekræftet. Nicolex bør ikke gives til unge under 18 år uden anbefaling fra en læge

**Indgivelsesmåde**

Brugere bør ikke spise eller drikke, når posen anvendes. Drikkevarer, som sænker pH i mundhulen, fx kaffe, frugtjuice eller sodavand, kan reducere optagelsen af nicotin i mundhulen. For at opnå maksimal optagelse af nicotin bør sådanne drikkevarer undgås i op til 15 minutter før anvendelse af posen.

En pose placeres under overlæben i 30 minutter. For at øge frigivelsen af nicotin kan posen indimellem flyttes rundt med tungen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Nyligt myokardieinfarkt (inden for 3 måneder).
* Ustabil eller progressiv angina pectoris.
* Prinzmetal variant angina.
* Alvorlige hjertearytmier.
* Slagtilfælde i akut fase.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fordelene ved rygestop opvejer normalt eventuelle risici ved korrekt administrerede nicotinpræparater.

 En læge bør udføre en vurdering af risiko kontra fordele for patienter med følgende tilstande:

* Hjertekarsygdomme: Afhængige rygere med nylig myokardieinfarkt, ustabil eller aggraverende angina (herunder Prinzmetals angina), svære hjertearytmier, nylig hjerneblødning og/eller ukontrolleret hypertensionskal opfordres til rygestop med anvendelse af ikke-farmakologiske midler (fx rådgivning). Hvis dette ikke hjælper, kan det overvejes at anvende Nicolex, men da data vedrørende sikkerheden i denne patientgruppe er begrænsede, bør dette kun ske under nøje opsyn af en læge.
* Allergiske reaktioner: Disponering for angioødem og urticaria.
* Nedsat nyre- og leverfunktion:Anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion og/eller svær nedsat nyrefunktion, da clearance af nicotin eller dets metabolitter kan være nedsat med mulighed for øgede bivirkninger.
* Mave-tarmsygdom:Nicotin kan forværre symptomerne hos patienter, der lider af øsofagitis, gastrisk eller peptisk ulcus, og nicotinerstatningsprodukter skal anvendes med forsigtighed i forbindelse med disse tilstande.
* Fæokromocytom og ukontrolleret hyperthyreoidisme.
* Nicotin, både fra nicotinerstatningsbehandling og fra rygning, forårsager frigivelse af katekolaminer fra binyremarven. Derfor bør Nicolex anvendes med forsigtighed hos patienter med hyperthyroidisme eller fæokromocytom.
* Diabetes mellitus*.* Patienter med diabetes mellitus skal tilrådes at kontrollere deres blodsukkerniveauer nøjere end ellers, når rygning ophører og behandling med et nicotinerstatningsprodukt iværksættes, da en reduktion af den nicotininducerede frigivelse af katekolamin kan påvirke metabolismen af kulhydrater.

Fortsat nicotinafhængighed kan opstå, men i mindre omfang. Brugen af nicotin i sig selv er dog mindre skadelig end rygning/brug af tobak.

Pædiatrisk population

*Risiko for børn:* Nicotindoser som tåles af rygere, kan hos børn forårsage alvorlig toksicitet, som kan være dødelig. Produkter, der indeholder nicotin, bør ikke efterlades, hvor de kan blive håndteret eller indtaget af børn (se pkt. 4.9).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Rygning (men ikke nicotin) er forbundet med øget aktivitet af CYP1A2. Efter rygestop, kan udskillelse af visse lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2, nedsættes. Dette kan føre til en stigning i plasmaniveauerne for nogle lægemidler. Stigningen kan have en potentiel klinisk betydning for produkter med et snævert terapeutisk vindue, fx theophyllin, tacrin, clozapin og ropinirol.

Plasmaniveauerne af andre lægemidler, som delvist metaboliseres via CYP1A2 som fx imipramin, olanzapin, clomipramin og fluvoxamin, kan ligeledes øges ved rygeophør. Der mangler data til bekræftelse af dette og den mulige kliniske betydning af denne effekt for disse stoffer er ukendt.

Begrænsede data indikerer, at metabolismen af flecainid og pentazocin også kan induceres ved rygning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Rygning under graviditet er forbundet med risici såsom intrauterin væksthæmning, for tidlig fødsel eller fosterdød. Rygestop er den mest effektive intervention for at forbedre sundheden for både den gravide ryger og hendes barn. Jo tidligere opnået rygestop desto bedre.

Nicotin passerer over til fosteret og påvirker dets vejrtrækningsbevægelser og kredsløb. Effekten på kredsløbet er dosisafhængig.

Den gravide ryger skal derfor altid rådes til at stoppe med at ryge helt uden brug af nicotinerstatningsprodukter. Risikoen ved fortsat rygning kan udgøre en større risiko for fosteret sammenlignet med anvendelsen af substitution i et overvåget rygestopprogram. En gravid ryger bør kun bruge Nicolex, hvis det initieres af læge eller sundhedspersonale.

Amning

Nicotin passerer frit over i modermælk i mængder, som kan påvirke barnet, selv ved terapeutiske doser. Nicolex bør derfor undgås under amning. Hvis rygestop ikke lykkes hos ammende kvinder, bør brugen af Nicolex kun påbegyndes efter lægeanvisning. Hvis der anvendes nicotinerstatningsprodukter i forbindelse med amning, bør Nicolex tages umiddelbar efter amning og ikke inden for to timer før amning.

Fertilitet

Rygning øger risikoen for ufrugtbarhed hos mænd og kvinder. *In vitro* undersøgelser har vist, at nicotin kan påvirke mænds sædkvalitet. Nedsat sædkvalitet og reduceret fertilitet er påvist hos rotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nicolex påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Nicolex kan forårsage bivirkninger svarende til dem, der er forbundet med nicotin administreret på andre måder. Bivirkningerne er dosisafhængige. De fleste bivirkninger rapporteret af patienter forekommer i løbet af de første 3-4 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hyppigheden af bivirkninger i henhold til systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Nervesystemet** |
| Almindelige | Svimmelhed, hovedpine |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Hjertebanken |
| Sjælden | Atrieflimmer |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig | Gastrointestinale gener, hikke, kvalme, opkastning. |
| **Hud og subkutane væv**  |
| Ikke almindelig | Erytem, nældefeber |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Irritation i mund og svælg |
| Sjælden | Allergisk reaktion som fx angioødem |

Nogle rapporterede symptomer, såsom svimmelhed, hovedpine og søvnløshed, kan være relateret til abstinenssymptomer forbundet med rygestop. Øget hyppighed af aftøs ulcus kan forekomme, når rygning er stoppet. Årsagssammenhængen er uklar.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering med nicotin kan forekomme hos patienter med lavt indtag af nicotin før behandlingen, eller hvis andre nicotinkilder anvendes samtidigt.

Symptomer på overdosering svarer til dem, der ses ved akut nicotinforgiftning og omfatter kvalme, savlen, mavesmerter, diarré, svedudbrud, hovedpine, svimmelhed, høreforstyrrelser og udtalt svaghed. Ved høje doser kan disse symptomer følges af hypotension, svag og uregelmæssig puls, åndedrætsbesvær, træthed, kredsløbskollaps og krampeanfald.

Nicotindoser, som tåles af voksne rygere under igangværende behandling, kan forårsage alvorlige forgiftningssymptomer hos små børn og kan vise sig at være fatale.

Behandling af overdosis

Administration af nicotin skal stoppes øjeblikkeligt, og patienten skal behandles symptomatisk. Aktivt kul reducerer den gastrointestinale absorption af nicotin.

**4.10 Udlevering**

 HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA01.

Efter daglig anvendelse i en længere periode fører pludseligt ophør af tobaksprodukter til fire eller flere af følgende karakteristiske abstinenssymptomer: Dysfori eller nedsat sindsstemning, søvnløshed, irritabilitet, frustration eller aggression, angst, koncentrationsbesvær, rastløshed eller utålmodighed, nedsat hjerterytme og øget appetit eller vægtøgning.

Nicotintrang, som er anerkendt som et klinisk relevant symptom, er ligeledes et vigtigt element i nicotinafvænning.

Kliniske studier har vist, at nicotinsubstitution kan hjælpe rygere med at afholde sig fra rygning ved at lindre disse abstinenssymptomer.

Et 6 ugers rygestop og tolerance studie med 48 patienter blev udført med ad libitum brug af nicotin 4 mg mundhulepulver i portionspose. Antallet af anvendte poser per uge viste en gennemsnitlig reduktion på 56 %, og den samlede tid for brug blev reduceret med 44 % sammenlignet med baseline. Under den 6 ugers studieperiode er antallet af patienter med læsioner, der er forbundet med rygning, faldet. Ingen udviklede specifik læsion på det sted, hvor nicotin posen blev placeret.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Mængden af frigivet nicotin, som absorberes fra en nicotinpose, afhænger af mængden af nicotin, som frigives i mundhulen, og hvor meget af det, som synkes. Hovedparten af den nicotin, som frigives, absorberes via mundslimhinden. Den systemiske biotilgængelighed af nicotin, der synkes, er mindre på grund af first-pass eliminering. De høje og hurtigt stigende nicotinkoncentrationer, der ses efter rygning, ses sjældent efter brug af en pose.

Maksimal koncentration i blodet ses efter 30 minutters brug og er på det tidspunkt sammenlignelig med den koncentration, som ses 20-30 minutter efter rygning af en cigaret (medium styrke).

Fordeling

Fordelingsvolumen efter intravenøs indgivelse af nicotin er ca. (2 -) 3 l / kg. Plasmaproteinbindingen for nicotin er mindre end 5 %.

Andre sygdomme eller samtidig brug af andre lægemidler, som påvirker niveauet af plasmaproteiner, forventes ikke at have nogen væsentlig indvirkning på nicotins kinetik.

Biotransformation

Nicotin metaboliseres hovedsageligt i leveren, og plasmaclearance er i gennemsnit cirka 70 l/time. Nicotin metaboliseres også i nyrer og lunger. Mere end 20 metabolitter er blevet identificeret og menes alle at være mindre aktive end nicotin. Den primære metabolit er cotinin, som har en halveringstid på 15-20 timer og som giver plasmakoncentrationer, der er cirka 10 gange højere end for nicotin.

Elimination

De vigtigste metabolitter i urinen er cotinin (15 % af dosis) og trans-3-hydroxycotinin (45 % af dosis). Omkring 10 % af nicotin udskilles uændret i urinen. Så meget som 30 % af nicotinen kan udskilles i urinen ved øget diurese og surgøring af urinen til et niveau under pH 5.
Halveringstiden af nicotin er cirka 2 timer.

Særlige populationer
Svært nedsat nyrefunktion antages at øve indflydelse på den samlede nicotinclearance.
Nicotins farmakokinetiske egeskaber er ikke påvirket hos cirrotiske patienter med mild leverinsufficiens (Child grad 5), og omsætningen af nicotin er nedsat hos cirrotiske patienter med moderat leverinsufficiens (Child grad 7).

Forhøjede nicotinniveauer er set hos hæmodialysepatienter, som er rygere.

En mindre reduktion i total nicotinclearance er påvist hos raske, ældre brugere, men dosisjustering er ikke nødvendig.

Der er ikke observeret forskelle i nicotins kinetik mellem mænd og kvinder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er positive fund i nogle *in vitro* genotoksicitetstests, men der er også negative resultater med samme testsystemer. Nicotin var negativt i *in vivo* tests.
Dyreforsøg har vist, at nicotineksponering resulterer i nedsat fødselsvægt, nedsat kuldstørrelse og nedsat overlevelse af afkom.
Resultater fra karcinogenicitetsstudier gav ingen klar evidens for en tumorgen effekt af nicotin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Alginsyre
Natriumcarbonat, vandfri
Copovidon
Cellulose
Pebermyntesmag
Neohesperidin-dihydrochalcon

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Portionspose i en polypropen beholder med låg i en lamineret aluminiumkuvert.

Posen er fremstillet af ikke-vævet stof bestående af viskose og et akrylbindemiddel

Pakningsstørrelser: 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fertin Pharma A/S

Dandyvej 19

7100 Vejle

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 2 mg: 58256

 4 mg: 51790

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. juli 2014 (styrken 4 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. oktober 2023