

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Belnifrem, 1,5 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerade tablett innehåller 1,5 mg cytisiniklin (tidigare benämnt: cytisin).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerade tablett innehåller 0,12 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Rund, bikonvex, ljusgrön till grönaktig filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rökstopp och minskning av nikotinbegär hos rökare som är villiga att sluta röka. Målet med behandling med Belnifrem är permanent stopp av användning av produkter som innehåller nikotin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En förpackning Belnifrem (100 tabletter) räcker för en hel behandling.

Behandlingsperioden är 25 dagar.

Belnifrem ska tas enligt följande schema:

Behandlingsdagar	Rekommenderad dosering	Maximal daglig dos
Från dag 1 till och med dag 3	1 tablett varannan timme	6 tabletter
Från dag 4 till och med dag 12	1 tablett var 2,5 timme	5 tabletter
Från dag 13 till och med dag 16	1 tablett var 3 timme	4 tabletter
Från dag 17 till och med dag 20	1 tablett var 5 timme	3 tabletter
Från dag 21 till och med dag 25	1–2 tabletter om dagen	2 tabletter

Blister är märkt med de på varandra följande dagarna efter intag av Belnifrem.

Du måste sluta röka senast dag 5 av behandlingen. Du ska inte röka under behandlingen, eftersom detta kan förvärra biverkningar (se avsnitt 4.4). I det fall att behandlingen misslyckas ska den avbrytas och kan återupptas efter 2–3 månader.

Särskilda patienter (njurnedsättning, levernedsättning)

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Belnifrem hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och därför rekommenderas inte läkemedlet till dessa patienter.

Äldre personer

Belnifrem rekommenderas inte till personer över 65 års ålder på grund av begränsad klinisk erfarenhet.

Pediatrisk population

Säkerheten och effektför Belnifrem hos patienter under 18 år har inte etablerats. Belnifrem rekommenderas inte till personer under 18 år.

Administreringssätt

Belnifrem ska sväljas med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- Instabil angina,
- Om patienten nyligen har haft myokardiell infarkt,
- Kliniskt signifikanta arytmier,
- Om patienten nyligen har haft en stroke,
- Graviditet eller amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Belnifrem ska endast tas av de som seriöst avser att sluta röka. Patienten ska vara medveten om att samtidigt intag av läkemedlet och rökning eller användning av produkter som innehåller nikotin kan leda till förvärrade biverkningar av nikotin.

Belnifrem ska tas med försiktighet i fall av ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, hypertoni, feokromocytom, ateroskleros perifer vaskulära sjukdomar, gastrisk eller duodenal ulcus, gastroesofageal refluxsjukdom, hypertyreoidism, diabetes och schizofreni, nedsatt njur- och leverfunktion.

Att sluta röka: Polycykliska aromatiska kolväten i tobaksrök inducerar CYP 1A2 (och möjligtvis av CYP 1A1) metabolism av läkemedel. När en rökare slutar röka kan detta leda till en långsammare metabolism och därmed en ökning av nivån av dessa läkemedel i blodet. Detta är potentiellt kliniskt viktigt för läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. teofyllin, takrin, klosapin och ropinirol. Plasmakoncentrationen av andra läkemedel som delvis metaboliseras av CYP 1A2, t.ex. imipramin, olanzapin, klomipramin och fluvoxamin kan också öka vid rökstopp, även om data som stödjer detta saknas och den möjliga kliniska betydelsen av denna effekt är okänd för dessa läkemedel. Begränsade data indikerar att även metabolismen av flekainid och pentazocin kan induceras av rökning.

Depression med självmordstankar i sällsynta fall och självmordsförsök kan vara symtom på nikotinabstinens. Läkare bör vara medvetna om den möjliga risken för allvarliga neuropsykiatriska symtom hos patienter som försöker sluta röka, med eller utan behandling.

Historik om psykiatriska störningar. Psykiatriska sjukdomar vid rökstopp, med eller utan farmakoterapi, har förknippats med exacerbation av underliggande psykiatriska sjukdomar (t.ex. depression).

Försiktighet krävs för patienter med psykiatriska sjukdomar i anamnesen, och patienter ska informeras i enlighet med detta.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva och säkra preventivmedel medan de tar Belnifrem (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Aspartam

Detta läkemedel innehåller 0,12 mg aspartam per filmdragerad tablett. Aspartam är en fenyylalaninkälla.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Belnifrem ska inte användas samtidigt med anti-tuberkulosläkemedel. Det finns inga andra kliniska data om signifikant interaktion med andra läkemedel.

Patienten ska göras medveten om att samtidigt intag av läkemedlet och rökning eller användning av produkter som innehåller nikotin kan leda till förvärrade biverkningar av nikotin (se avsnitt 4.4).

Hormonella preventivmedel

Det är för närvarande okänt om Belnifrem kan minska effektiviteten av systemiskt aktiva hormonella preventivmedel, och därför bör kvinnor som använder systemiskt aktiva hormonella preventivmedel lägga till en andra barriärmetod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data om bruk av cytisiniklin hos gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga när det gäller reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

På grund av risken att passera placentan är Belnifrem kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Fysikalisk-kemiska data indikerar utsöndring av cytisiniklin i bröstmjolk. Belnifrem är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data rörande Belnifrem effekt på fertiliteten.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva och säkra preventivmedel medan de tar Belnifrem (se avsnitt 4.5 och 4.4). Kvinnor som använder ett systemiskt aktivt hormonellt preventivmedel bör lägga till en andra barriärmetod.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Belnifrem påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier och tidigare erfarenhet av bruk av produkter som innehåller cytisiniklin indikerar en god tolerans av cytisiniklin. Den proportion av patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 6–15,5 % och i kontrollerade studier var det jämförbart med proportionen av patienter som avbröt behandlingen i placebo-gruppen. Milda till måttliga biverkningar har normalt observerats, oftast i mag-tarmsystemet. Flertalet biverkningar uppstod vid behandlingens början och försvann under behandlingen. Dessa symtom kan även vara ett resultat av rökstopp, och inte av användningen av läkemedlet.

Alla biverkningar enligt systemorgansklass och frekvens av förekomst i kliniska studier listas nedan. Frekvens av förekomst definieras som följer: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\ 000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Metabolism och nutrition:

mycket vanliga: ändrad aptit (oftast ökad aptit), viktökning

Centrala och perifera nervsystemet:

mycket vanliga: yrsel, irritabilitet, humörsvängningar, oro, sömnstörningar (sömnlöshet, dåsighet, letargi, onormala drömmar, mardrömmar), huvudvärk

vanliga: koncentrationssvårigheter

mindre vanliga: en känsla av tyngd i huvudet, minskad sexlust

Ögon:

mindre vanliga: lakrimation

Hjärta:

mycket vanliga: takykardi

vanliga: långsam hjärtrytm

Blodkärl:

mycket vanliga: hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

mindre vanliga: dyspné, ökad salivutsöndring

Magtarmkanalen:

mycket vanliga: muntorrhet, diarré, illamående, smakförändringar, halsbränna, förstoppning, kräkningar, magont (särskilt i den övre buken)

vanliga: svullen mage, brännande tunga

mindre vanliga: hypersalivation

Hud och subkutan vävnad:

mycket vanliga: hudutslag

mindre vanliga: svettningar, minskad hudelasticitet

Muskuloskeletala system och bindväv:

mycket vanliga: myalgi

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället:

mycket vanliga: utmattning

vanliga: sjukdomskänsla

mindre vanliga: trötthet

Undersökningar:

mindre vanliga: ökning av serumtransaminasnivåer

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på nikotinförgiftning observeras vid en överdos av Belnifrem. Symtom på överdos inkluderar sjukdomskänsla, illamående, kräkningar, ökad hjärtrytm, ändringar av blodtryck, andningssvårigheter, visuella störningar, kloniska konvulsioner. I samtliga fall av en överdos ska standardåtgärder vidtas som vid en akut förgiftning: gastrisk sköljning ska utföras och diures ska kontrolleras med infusionsvätskor och diuretika. Anti-epileptiska läkemedel, som verkar på hjärt-kärl-systemet och stimulerar andningen kan användas vid behov. Andning, blodtryck och hjärtrytm ska övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid nikotinberoende, ATC-kod: N07BA04

Bruk av Belnifrem tillåter en gradvis minskning av nikotinberoende genom att minska abstinensbesvären.

Den aktiva ingrediensen i Belnifrem är plantalkaloiden cytisiniklin (hittas bland annat i frön från guldregn, genus *Laburnum*), med en kemisk struktur som liknar nikotin. Det har en effekt på nikotinergera receptorer. Effekten av cytisiniklin liknar nikotinets, men är i allmänhet svagare. Cytisiniklin konkurrerar med nikotin om samma receptorer och ersätter gradvis nikotinet, på grund av en starkare bindning. Det har en lägre förmåga att stimulera de nikotinergera receptorena, huvudsakligen $\alpha_4\beta_2$ subtyp (det är deras partiella agonist) mindre nikotin passerar in i det centrala nervsystemet. Hypotetiskt har det föreslagits att cytisiniklin agerar på den mekanism som är

involverad i nikotinberoende och på frisläppningen av neurotransmittorer i det centrala nervsystemet. Det förhindrar full nikotinberoende aktivering av det mesolimbiska dopaminsystemet och ger en måttlig ökning av dopaminnivåerna i hjärnan, som lindrar de centrala symtomen av nikotinabstinens. I det perifera nervsystemet, stimulerar cytisiniklin och påverkar sedan autonoma ganglion i nervsystemet som orsakar en reflexstimulering av andning och utsöndring av katekolaminer från den centrala delen av binjuren, ökar blodtrycket och förebygger perifera symtom av nikotinabstinens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik i djur:

Efter oral dosering av märkt cytisiniklin i möss vid en dos på 2 mg/kg absorberades 42 % av den givna dosen. Den maximala koncentrationen av cytisiniklin i blodet rapporterades efter 120 minuter, och inom 24 timmar hade 18 % av dosen utsöndrats i urinen. Cytisiniklins halveringstid, fastställt efter intravenös administration, var 200 minuter. Nästan 1/3 av den dos som administrerades intravenöst utsöndrades i urinen inom 24 timmar, och 3 % av dosen inom 6 timmar, i avföringen. De högsta koncentrationerna av läkemedlet hittades i levern, binjurarna och njurarna. Efter intravenös administration var koncentrationen av cytisiniklin i gallan 200 gånger högre än i blodet. En konstant nivå av cytisiniklinkoncentration i blodet uppnåddes i två faser, efter perkutan administration i kaniner. Den första fasen varade i 24 timmar och den andra fasen under följande tre dagar. I den första fasen var absorptionshastigheten och nivån av läkemedlet i blodet två gånger högre än i den andra fasen. Distributionsvolymen (Vd) i kaniner efter oral och intravenös administration var 6,21 l/kg respektive 1,02 l/kg. Efter subkutan administration av 1 mg/kg cytisiniklin i hanrättor var blodkoncentrationen 516 ng/ml och koncentrationen i hjärnan var 145 ng/ml. Koncentrationen i hjärnan var mindre än 30 % av koncentrationen i blodet. I liknande experiment med subkutant administrerat nikotin var nikotinkoncentrationen i hjärnan 65 % av koncentrationen i blodet.

Farmakokinetik i människor:

Absorption

De farmakinetiska egenskaperna av cytisiniklin testades efter en enda oral dos av beredningen med 1,5 mg av cytisiniklin i 36 friska voluntärer. Efter oral administration, absorberades cytisiniklin snabbt från magtarmsystemet. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av 15,55 ng/ml uppnåddes efter ett medelvärde av 0,92 timmar.

Metabolism

Cytisiniklin metaboliserades till viss del.

Eliminering

64 % av dosen utsöndrades oförändrad i urinen inom 24 timmar. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma var cirka 4 timmar. MRT (mean residence time) var cirka 6 timmar.

Det finns inga data för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Effekten av mat på exponering för cytisiniklin är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga speciella risker för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet. Det terapeutiska index som uppskattats i experimentella studier på möss,

råttor och hundar är brett. Inga hjärtsjukdomar avslöjades hos marsvin efter en engångsdos av cytisiniklin. Toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss, råttor och hundar visade inte signifikant toxicitet i relation till hematopoiesis, magslemhinna, njurar, lever och andra inre organ. Studier på isolerade lever- och njurceller har inte avslöjat någon speciell toxicitet av cytisiniklin jämfört med nikotin, förutom en mer uttalad toxicitet i lipidperoxidationstest. Detta kan vara associerat med det faktum att cytisiniklin inte metaboliseras i stor utsträckning av hepatocyter.

Cytisiniklin var inte genotoxiskt hos möss. Det fanns inga tecken på embryotoxicitet hos cytisiniklin hos råttor. Studier på kycklingembryon visade ingen teratogen effekt. Embryotoxiska effekter påvisades i kycklingembryon som exponerats för cytisiniklin vid maximala doser och doser som översteg de maximala doser som används till människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

hypromellos
mannitol
majsstärkelse
magnesium aluminometasilikat
kolloidal vattenfri kiseldioxid
magnesiumstearat

Tablettdragering:

hypromellos (E464)
mikrokristallin cellulosa (E460)
talk (E553b)
glycerol (E422)
titandioxid (E171)
kinolingult aluminiumlack (E104)
indigokarmin aluminiumlack (E132)
pulver med mentolsmak
aspartam (E951)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänslig. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminium-blister i en kartong som innehåller 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M.Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62097

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-10