

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cysarax 1,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1,5 mg cytisiniklin (tidligere anvendt navn: cytisin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Rund, bikonveks, hvit tablett med diameter på 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Røykeavvenning og redusering av nikotinsug hos røykere som ønsker å slutte å røyke. Behandlingsmålet for Cysarax er et permanent opphør av bruk av nikotinholdige produkter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En pakke med Cysarax (100 tabletter) er tilstrekkelig for en fullverdig behandling. Behandlingens varighet er 25 dager.

Cysarax skal brukes i henhold til følgende tidsplan:

Behandlingsdager	Anbefalt dosering	Maksimal døgndose
Fra 1. til 3. dag	1 tablett hver 2. time	6 tabletter
Fra 4. til 12. dag	1 tablett hver 2,5. time	5 tabletter
Fra 13. til 16. dag	1 tablett hver 3. time	4 tabletter
Fra 17. til 20. dag	1 tablett hver 5. time	3 tabletter
Fra 21. til 25. dag	1-2 tabletter daglig	opptil 2 tabletter

Røyking bør avsluttes ikke senere enn på 5. behandlingsdag. Man bør ikke fortsette å røyke under behandlingen, fordi dette kan forsterke bivirkninger (se pkt. 4.4). Ved behandlingssvikt bør behandlingen avbrytes. Den kan gjenopptas etter 2 til 3 måneder.

Spesielle pasientpopulasjoner (nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon)

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Cysarax hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og derfor anbefales dette legemiddelet ikke til bruk i disse pasientpopulasjonene.

Eldre

På grunn av begrenset klinisk erfaring anbefales Cysarax ikke til bruk hos eldre pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Cysarax har ikke blitt fastslått hos personer under 18 år. Cysarax anbefales ikke til bruk hos personer under 18 år.

Administrasjonsmåte

Cysarax bør svelges med en passende mengde vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- ustabil angina
- historikk med nylig hjerteinfarkt
- arytmier med klinisk betydning
- historikk med nylig hjerneslag
- graviditet og amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Cysarax bør bare brukes av de som har en seriøs intensjon om å avvenne nikotin. Pasienten bør være oppmerksom på at samtidig administrering av legemidlet og røyking eller bruk av nikotinholdige produkter kan føre til forsterkning av nikotinbivirkninger.

Cysarax bør brukes med forsiktighet ved iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, hypertensjon, feokromocytom, aterosklerose og andre perifere karsykdommer, mage- og tolvfingertarmsår, gastroøsofageal reflukssykdom, hypertyreose, diabetes og schizofreni.

Effekt av røykestopp: Polysykliske aromatiske hydrokarboner i tobakksrøyk induserer metabolismen av legemidler som blir metabolisert av CYP 1A2 (og muligens CYP 1A1). Når en røyker slutter å røyke, kan dette føre til en langsommere metabolisme og påfølgende økning i blodnivået av slike legemidler. Dette kan være av klinisk betydning for legemidler med et smalt terapeutisk vindu, f.eks. teofyllin, takrin, klorzapin og ropinirol.

Plasmakonsentrasjon av andre legemidler som blir delvis metabolisert av CYP1A2, f.eks. imipramin, olanzapin, klomipramin og fluvoksamin, kan også øke ved røykestopp, selv om det mangler data som bekrefter dette, og mulig klinisk betydning av denne effekten for de ovennevnte legemidlene er ikke kjent. Det finnes begrensede data som tyder på at metabolismen av flekainid og pentazocin også kan bli induert av røyking.

Nedstemthet, i sjeldne tilfeller med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan være et symptom på nikotinabstinens. Klinikere bør være oppmerksomme på at det kan forekomme alvorlige nevropsykiatriske symptomer hos pasienter som forsøker å slutte å røyke med eller uten behandling.

Historikk med psykiske lidelser og røykestopp, med eller uten farmakologisk behandling, har vært forbundet med forsterkning av underliggende psykiske lidelser (f.eks. depresjon).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med en historikk med psykiske lidelser, og pasientene bør informeres om dette.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke svært effektive prevensjonsmidler under behandling med Cysarax (se pkt. 4.5 og 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cysarax bør ikke brukes sammen med legemidler mot tuberkulose. Det finnes ingen andre kliniske data om signifikante interaksjoner med andre legemidler.

Pasienten bør være oppmerksom på at administrering av legemidlet og røyking eller bruk av nikotinholdige produkter på samme tid kan føre til forsterkning av nikotinbivirkninger (se pkt. 4.4).

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er for tiden ikke kjent om Cysarax kan redusere effektiviteten av hormonelle prevensjonsmidler med systemisk effekt. Derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler med systemisk effekt, bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data om bruk av cytisiniklin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Cysarax er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Cysarax er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det finnes ingen data om påvirkning av Cysarax på fertilitet.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke svært effektive prevensjonsmidler under behandling med Cysarax (se pkt. 4.5 og 4.4). Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler med systemisk effekt, bør bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Cysarax har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier og tidligere erfaringer med bruk av et cytisiniklinholdig legemiddel tyder på god toleranse for cytisiniklin. Andelen av pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger var 6-15,5 %, og i kontrollerte studier var den sammenliknbar med andelen av pasienter som avbrøt behandlingen i placebogruppen. Bivirkninger som ble observert var vanligvis milde til moderate, oftest gastrointestinale. De fleste bivirkningene forekom i begynnelsen av behandlingen og forsvant i løpet av behandlingen. Disse bivirkningene kunne også være en følge av røykestopp og ikke legemiddelbruk.

Alle bivirkningene ble angitt nedenfor etter organklasser og hyppigheten av forekomst i kliniske forsøk. Det benyttes følgende frekvensangivelser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: endring i appetitt (hovedsakelig økning), vektøkning

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: svimmelhet, irritabilitet, humørendringer, angst, søvnforstyrrelser (søvnløshet, døsighet, letargi, unormale drømmer, mareritt), hodepine
vanlige: konsentrasjonsvansker
sjeldne: tyngdefornemmelse i hodet, redusert libido

Øyesykdommer

sjeldne: tåreflod

Hjertesykdommer

svært vanlige: takykardi
vanlige: langsom hjerterefrekvens

Karsykdommer

svært vanlige: hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

sjeldne: dyspné, økt oppspytt

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige: munntørrehet, diaré, kvalme, endret smak, halsbrann, forstoppelse, oppkast, magesmerter (særlig i den øvre delen av magen)

vanlige: abdominal distensjon, brennende tunge

sjeldne: overdreven spyttutskillelse

Hud- og underhudssykdommer

svært vanlige: utslett

sjeldne: svetting, redusert hudelastisitet

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

svært vanlige: myalgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

svært vanlige: fatigue

vanlige: malaise

sjeldne: tretthet

Undersøkelser

sjeldne: økning av serumtransaminaseverdier

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Dette gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer på nikotinforgiftning observeres ved overdosering av Cysarax. Symptomer på overdosering omfatter malaise, kvalme, oppkast, økt hjerterefrekvens, svingninger i blodtrykket, pusteforstyrrelser, synsforstyrrelser, kloniske kramper. Ved alle tilfeller av overdosering bør det iverksettes standardtiltak som ved akutt forgiftning; mageskylling bør utføres og diurese bør kontrolleres ved hjelp av infusjonsvæsker og diuretika. Hvis nødvendig, kan det brukes antiepileptiske legemidler som virker på det kardiovaskulære systemet og stimulerer respirasjon. Pusten, blodtrykket og hjerterefrekvensen bør overvåkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: midler ved nikotinavhengighet, ATC kode: N07BA04

Bruk av Cysarax muliggjør gradvis reduksjon av nikotinavhengigheten ved å lindre abstinenssymptomer.

Virkestoffet i Cysarax er et plantealkaloid, cytisiniklin (funnet blant annet i frøene til planten gullregn, *Laburnum-slekten*), med kjemisk oppbygning som ligner på nikotin. Det påvirker nikotin-acetylkolinreseptorer. Cytisiniklins effekt likner på nikotin, men er generelt svakere. Cytisiniklin konkurrerer med nikotin om de samme reseptorene og fortrenger gradvis nikotinen på grunn av sterkere bindinger. Den har en lavere evne til å stimulere nikotinreseptorer, hovedsakelig undertype $\alpha_4\beta_2$ (den er deres partielle agonist) og kommer inn i sentralnervesystemet i mindre grad enn nikotin. Det antas at i sentralnervesystemet virker cytisiniklin på mekanismen som er involvert i nikotinavhengighet og frigjøring av nevrotransmittere. Den forhindrer nikotinavhengig fullstendig aktivering av det mesolimbiske dopaminsystemet og medfører en moderat økning

av dopaminnivået i hjernen, noe som lindrer de sentrale symptomene på nikotinabstinens. I det perifere nervesystemet, stimulerer og påvirker cytisiniklin autonome ganglier i nervesystemet, forårsaker refleksstimulering av pusten og utskilling av katekolaminer fra binyrenes sentrale del, øker blodtrykket og forhindrer perifere symptomer på nikotinabstinens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken hos dyr:

Etter oral administrasjon av merket cytisiniklin til mus i en dose på 2 mg/kg ble 42 % av den administrerte dosen absorbert. Den maksimale konsentrasjonen av cytisiniklin i blodet ble rapportert etter 120 minutter, og innen 24 timer ble 18 % av dosen skilt ut i urinen. Halveringstid for cytisiniklin ble beregnet til 200 minutter etter intravenøs administrasjon. Nesten 1/3 av dosen administrert intravenøst ble skilt ut i urinen i 24 timer og 3 % av dosen innen 6 timer i avføring. Høyeste konsentrasjoner av legemidlet ble funnet i lever, binyrer og nyrer. Etter intravenøs administrering var konsentrasjonen av cytisiniklin i gallen 200 ganger høyere enn i blodet. Et konstant konsentrasjonsnivå av cytisiniklin i blodet ble oppnådd i to faser etter perkutan administrasjon til kaniner. Den første fasen varte i 24 timer og den andre fasen i de neste tre dagene. I den første fasen var absorpsjonsraten og legemidlets blodnivå to ganger høyere enn i den andre fasen. Distribusjonsvolumet (Vd) i kaniner etter oral og intravenøs administrasjon var henholdsvis 6,21 l/kg og 1,02 l/kg. Etter subkutan administrasjon av 1 mg/kg cytisiniklin til hannrotter var konsentrasjonen i blodet 516 ng/ml og konsentrasjonen i hjernen 145 ng/ml. Konsentrasjonen i hjernen var mindre enn 30 % av blodkonsentrasjonen. I liknende forsøk med subkutan administrasjon av nikotin var nikotinkonsentrasjonen i hjernen 65 % av blodkonsentrasjonen.

Farmakokinetikken hos mennesker:

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper til cytisiniklin ble testet etter en oral enkeltdose av formuleringen som inneholdt 1,5 mg cytisiniklin hos 36 friske frivillige forsøkspersoner. Etter oral administrasjon ble cytisiniklin raskt absorbert fra mage- og tarmkanalen. En gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 15,55 ng/ml ble oppnådd etter gjennomsnittlig 0,92 timer.

Biotransformasjon

Cytisiniklin ble i liten grad metabolisert.

Eliminasjon

64 % av dosen ble skilt ut uendret i urinen innen 24 timer. Den gjennomsnittlige halveringstiden i plasma var ca. 4 timer. Den gjennomsnittlige oppholdstiden (MRT) var ca. 6 timer.

Det finnes ikke noen data for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og påvirkning av mat på cytisiniklineksponering er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker, basert på ikke-GLP-studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder har ikke vist signifikant toksisitet i forbindelse med hematopoese, mageslimhinne, nyrer, lever og andre indre organer.

Cytisiniklin var ikke genotoksisk i en *in vivo*- studie hos mus. Det var ikke noen tegn på embryotoksitet av cytisiniklin hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

mannitol
cellulose, mikrokrystallinsk
magnesiumstearat
glyseroldibehenat

hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/Aluminium eller PVC/PE/PVDC/Aluminium -blisterpakninger i en eske som inneholder 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Polen
tlf. +48 (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16437

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2025

10. OPPDATERINGSDATO

13.03.2026