



## FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

### **Beoordeling van het nicotinegehalte in nicotinezakjes waarbij de Acute Reference Dose niet overschreden wordt**

---

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	16-09-2021
Datum risicobeoordeling:	18-10-2021 (concept) 01-11-2021 (definitief)
Projectnummer:	V/093130

---

#### **Onderwerp**

Nicotinezakjes zijn relatief nieuw op de Nederlandse markt, het is een marktsegment dat in opkomst is. In Scandinavische landen zijn deze producten al langer op de markt. Sinds de introductie op de Nederlandse markt is er een aantal meldingen geweest bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) over een nicotinevergiftiging. Duitsland heeft een aantal Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) meldingen gepubliceerd, waaronder over een Nederlands bedrijf.

Nicotinezakjes vallen wat betreft wetgeving niet onder de reikwijdte van de tabakswet, omdat ze geen tabak bevatten. Nicotinezakjes worden beschouwd als levensmiddel en moeten daarmee voldoen aan Verordening (EG) Nr. 178/2002:

- Artikel 14, eerste lid, van de Verordening (EG) Nr. 178/2002
- Artikel 14, tweede lid, onder a, van de Verordening (EG) Nr. 178/2002
- Artikel 2, tiende lid, van het Warenwetbesluit Bereiding en behandeling van levensmiddelen

Nicotinezakjes zijn met een verschillend nicotinegehalte verkrijgbaar. Voor nicotine is echter geen specifieke wettelijke productnorm vastgelegd. Om te kunnen handhaven is een beoordeling nodig vanaf welke dosis nicotine deze nicotinezakjes als onveilig moeten worden beschouwd.

#### **Vraagstelling**

BuRO heeft FO gevraagd hoeveel nicotine er in een nicotinezakje mag zitten opdat de acute reference dose (ARfD) van EFSA (2009) niet wordt overschreden door consumptie van één nicotinezakje door een volwassene (van 60 kg) rekening houdend met:

- de hoeveelheid nicotine die bij gebruik uit een nicotinezakje vrijkomt;
- de route van blootstelling via wangslimvlies en speeksel.



## Conclusie

De Acute Reference Dose (ARfD) van EFSA (2009) wordt niet overschreden bij de consumptie van één nicotinezakje door een volwassene (van 60 kg) indien het nicotinezakje minder dan 0,035 mg nicotine bevat.

## Inleiding

Nicotinezakjes zijn cellulosezakjes met een nicotinehoudend poeder waaruit nicotine vrijkomt na plaatsing onder de (boven)lip in de mond. Nicotine is verslavend en schadelijk voor de gezondheid. Zeker bij hoge doseringen is het schadelijk voor het zenuwstelsel en kan het hartritmestoornissen veroorzaken (EFSA 2009).

Een recent onderzoek van het RIVM gaf inzicht in verschillende aspecten van nicotineproducten zonder tabak (zoals gebruik, marketing, aantrekkelijkheid en schadelijkheid) en gaf beleidsadvies met betrekking tot regulering (Pauwels et al. 2020). Relevante passages uit dit rapport zijn opgenomen in deze FO beoordeling en dienen als basis voor de beschrijving van de gezondheidseffecten van nicotine in deze FO beoordeling. Daarnaast is gebruik gemaakt van een beoordeling van EFSA over nicotine in wilde paddenstoelen (EFSA 2009).

## Gezondheidseffecten van nicotine

Nicotine wordt snel opgenomen in het lichaam bij blootstelling via de huid, bij inname via de mond en bij inademing. Dermale en orale opname is afhankelijk van de pH van het product. Vanwege de lage pH in de maag wordt nicotine minder makkelijk opgenomen vanuit de maag, maar wel goed vanuit de dunne darm waar de pH hoger is (EFSA 2009). Ook bij een lokaal gecreëerde basische pH (zoals bij een nicotinezakje onder de lip) is nicotine in ongeladen, 'vrije', vorm aanwezig en zal het direct opgenomen worden door het mondslijmvlies (Henningfield et al. 1995; Pauwels et al. 2020). Eenmaal opgenomen in het bloed, passeert nicotine ook gemakkelijk de placenta (EFSA 2009). Vanwege de snelle opname is nicotine acuut toxisch via alle drie hierboven genoemde routes (ECHA 2015).

Lokaal kan nicotine een brandend gevoel in de mond en in het maagdarmkanaal geven. De belangrijkste acute effecten na opname zijn op het perifere en centrale zenuwstelsel, wat zich uit in bijvoorbeeld duizeligheid, sterke speekselvorming, toename in de hartslag en onregelmatige hartslag (tachycardie), en verhoging van de bloeddruk. Echter, een stijging in bloeddruk kan ook gevolgd worden door een trage hartslag, een hartritmestoornis of hartstilstand. Ook kan nicotine nadelige effecten hebben op de luchtwegen, zoals luchtweghyperreactiviteit (verhoogde reactie op prikkels die leiden tot vernauwing van de luchtwegen) en een verminderde mucociliaire klaring (afvoer van slijm via trilhaartjes), waardoor ingeademde deeltjes minder gemakkelijk uit de bovenste luchtwegen kunnen worden verwijderd (EFSA 2009). Daarnaast kan nicotine ook nadelige effecten hebben op de ontwikkeling van hersenen bij adolescenten wat resulteert in permanente veranderingen in neurale structuur en cognitieve functie (Yuan et al. 2015).

Er zijn geen aanwijzingen dat nicotine mutagene of kankerverwekkende eigenschappen heeft. EFSA (2009) concludeert dat, hoewel epidemiologische gegevens aantonen dat het roken van tabakssigaretten tijdens de zwangerschap gerelateerd is aan een verhoogd

risico op een verlaagd geboortegewicht, vroeggeboorte, spontane abortus en verhoogde perinatale sterfte, er geen duidelijke relatie van deze effecten specifiek met nicotine is. In een dierproefstudie (14 dagen blootstelling via subcutane injectie) werd een afname in nestgrootte en een toename in doodgeboren pups gezien bij hoge nicotinedoseringen (1 mg/kg lg in de rat).

EFSA leidde een *Acceptable Daily Intake* (ADI) en een *Acute Reference Dose* (ARfD) af voor nicotine (EFSA 2009). De basis voor beide waarden is een studie van Lindgren et al. (1999). Lindgren et al. (1999) dienden 14 vrijwilligers intraveneus in 10 minuten 0, 3,5, 7,0, 14,0 of 28,0 µg nicotine per kg lichaamsgewicht toe. Vrijwilligers waren ervaren rokers die 12 uur voorafgaande aan de test geen nicotine hadden ingenomen en plasma nicotinegehalten onder 4 ng/mL hadden bij aanvang van de studie. Er was een doses gerelateerde toename in plasma nicotinegehalten tijdens de 10 minuten intraveneuze toediening; de hoogste plasmaconcentratie was 20 ng/mL bij de hoogste dosis van 28 µg/kg. Bij de laagste twee doseringen nam de hartslagfrequentie met ongeveer 10% toe, terwijl de toename bij de hoogste dosis ongeveer 25% bedroeg. De hartslagfrequentie was na ongeveer 2 uur weer vergelijkbaar met die in de controlegroep. Met name bij de twee hoogste doseringen werd het opwekkende effect van nicotine waargenomen, gereflecteerd in veranderingen in het EEG (elektro-encefalogram).

De laagste dosis van 3,5 µg/kg uit de studie van Lindgren et al. (1999) werd door EFSA als een lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) gezien, op basis van de licht verhoogde hartslag van ongeveer 10%. Gezien de lichte mate van dit effect concludeerde EFSA dat de no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dicht bij de LOAEL zou liggen en dat daarom een totale onzekerheidsfactor van 10 voor intraspecies verschillen en extrapolatie van LOAEL naar NOAEL voldoende was voor het afleiden van een ARfD (EFSA 2009). Naast deze onzekerheidsfactor werd een correctie voor orale absorptie toegepast (0,44 voor orale opname versus 1 voor intraveneuze toediening), zodat een ARfD van 0,8 µg/kg lg werd afgeleid. Omdat nicotine niet accumuleert in het lichaam en de farmacologische effecten op het cardiovasculaire systeem als het meest gevoelige effect beschouwd wordt, werd door EFSA de ADI van 0,8 µg/kg lg/dg gelijk gesteld aan de ARfD van 0,8 µg/kg lg.

## **Blootstelling**

Voor de beoordeling van de blootstelling wordt uitgegaan van een volwassen persoon (60 kg) die één nicotinezakje gebruikt. Een nicotinezakje wordt geconsumeerd door het te plaatsen onder de (boven)lip in de mond. De nicotine wordt vervolgens in het lichaam opgenomen via het mondslijmvlies en via het maagdarmkanaal na ingestie van nicotinehoudend speeksel.

Lunell et al. (2020) bepaalden het percentage vrijgekomen nicotine uit nicotinezakjes met 3, 6 en 8 mg nicotine (zonder tabak) na een uur gebruik. Uit de nicotinezakjes met 3 en 6 mg nicotine kwam respectievelijk 55,9 en 59,1% nicotine vrij in de mond. Voor het nicotinezakje met 8 mg nicotine was dit 50,4%.

Bij het acute blootstellingsscenario wordt uitgegaan van de volgende gegevens:

- De vrijgekomen nicotinefractie uit een zakje na een uur gebruik bedraagt ongeveer 0,6 (afrondding van 59,1%) van de nicotinedosis in een zakje (Lunell et al. 2020). De gebruiksduur van één uur kan gezien worden als *worst-case*. Op websites van nicotinezakjes wordt een gebruikersduur van 10-40 minuten of max. 60 minuten aanbevolen.<sup>1</sup>
- Door EFSA (2009) wordt aangenomen dat de orale absorptiefractie vanuit het maagdarmstelsel 0,44 bedraagt. Bij het gebruik van een nicotinezakje zal de

<sup>1</sup> <https://snusalert.com/faq-nicotinezakjes> of <https://www.snussie.com/nl/service/qanda/>

absorptie voornamelijk via het permeabele mondslijmvlies plaatsvinden. Daarnaast wordt de opname van nicotine in de mond verder bevordert door de basische pH van een nicotinezakje. Een deel van de vrijgekomen nicotine uit het zakje zal ingeslikt worden, waarvoor een absorptiepercentage van 44% geldt. Echter, deze fractie kan niet worden gekwantificeerd, maar wordt niet groot geacht. Daarom wordt, als *worst-case* aanname, uitgegaan van een absorptiepercentage van 100% voor de totale hoeveelheid vrijgekomen nicotine.

## Beoordeling

De door EFSA afgeleide ARfD van 0,0008 mg/kg lg komt overeen met een interne dosis van 0,00035 mg/kg lg, wat gelijk staat aan een LOAEL van 0,0035 mg/kg lg met correctiefactor van 10 (LOAEL-NOAEL extrapolatie en intraspecies factor). Bij de opname van nicotine in het bloed via het mondslijmvlies vanuit nicotinezakjes wordt uitgegaan van een absorptiepercentage van 100%. Uitgaande van de ARfD mag er dan maximaal 0,00035 mg/kg lg nicotine vrijkomen uit een nicotinezakje; voor een volwassene van 60 kg betekent dit een hoeveelheid van 0,021 mg. Bij gebruik van een nicotinezakje gedurende een uur komt 60% van de nicotine vrij uit het nicotinezakje. Dit betekent dat de ARfD voor nicotine uit nicotinezakjes niet overschreden wordt bij een nicotinegehalte lager dan  $(0,021/0,6 =) \mathbf{0,035 \text{ mg nicotine per zakje}}$ .

## Conclusie

De Acute Reference Dose (ARfD) van EFSA (2009) wordt niet overschreden bij de consumptie van één nicotinezakje door een volwassene (van 60 kg) indien het nicotinezakje minder dan 0,035 mg nicotine bevat.

## Referenties

- ECHA (2015) Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Nicotine (ISO); 3-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine. EC Number: 200-193-3. CAS Number: 54-11-5. Report no. CLH-O-0000001412-86-68/F
- EFSA (2009) Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms. EFSA Journal 7(5):286r
- Henningfield JE, Radzius A, Cone EJ (1995) Estimation of available nicotine content of six smokeless tobacco products. Tobacco Control 4(1):57
- Lindgren M, Molander L, Verbaan C, Lunell E, Rosén I (1999) Electroencephalographic effects of intravenous nicotine—a dose-response study. Psychopharmacology 145(3):342-350
- Lunell E, Fagerstrom K, Hughes J, Pendrill R (2020) Pharmacokinetic comparison of a novel non-tobacco-based nicotine pouch (ZYN(R)) with conventional, tobacco-based Swedish snus and American moist snuff. Nicotine Tob Res doi:10.1093/ntr/ntaa068
- Pauwels CGGM, Hart IMEB-T, Hegger I, Bil W, Bos PMJ, Talhout R (2020) Nicotineproducten zonder tabak voor recreatief gebruik. RIVM Briefrapport 2020-0152. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/publicaties/nicotineproducten-zonder-tabak-voor-recreatief-gebruik>.
- Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM (2015) Nicotine and the adolescent brain. The Journal of physiology 593(16):3397-3412