

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nicorette Berrymint 1 mg/spray, spray bucofaringian, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O pulverizare eliberează 1 mg nicotină în 0,07 ml soluție. 1 ml soluție conține 13,6 mg nicotină.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol 7,1 mg/pulverizare

Propilenglicol 11 mg/pulverizare

Butilhidroxitoluen (E 321) 363 ng/pulverizare

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray bucofaringian, soluție

Soluție limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nicorette Berrymint este indicat pentru tratamentul dependenței de tutun la adulți, prin ameliorarea simptomelor de sevraj, inclusiv a nevoii de nicotină, pe durata unei încercări de renunțare la fumat sau pentru reducerea fumatului înainte de renunțarea completă. Obiectivul final este renunțarea completă la fumat. De preferință, Nicorette Berrymint trebuie să fie utilizat în asociere cu un program de sprijin comportamental.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Programul de sprijin comportamental și consilierea îmbunătățesc în mod normal rata succesului.

Adulți și vârstnici

Se pot administra până la 4 pulverizări pe oră. Nu depășiți 2 pulverizări per administrare și nu depășiți 64 de pulverizări (4 pulverizări pe oră, în decurs de 16 ore), în decursul unei perioade de 24 de ore.

Renunțarea bruscă la fumat

Pentru fumătorii dispuși și pregătiți să renunțe la fumat imediat.

Subiecții trebuie să renunțe complet la fumat în timpul tratamentului cu Nicorette Berrymint.

În tabelul următor este prezentat regimul de utilizare pentru spray-ul bucofaringian pe parcursul unui tratament complet (Etapa I) și în timpul reducerii treptate a dozei (Etapa II și Etapa III).

Etapa I: săptămânile 1-6

Se administrează 1 sau 2 pulverizări, în momentele în care fumătorul ar fi fumat în mod normal o țigară sau dacă apare nevoia de nicotină. Dacă după o singură pulverizare, pofta nu este controlată în decurs de câteva minute, trebuie administrată o a doua pulverizare. Dacă sunt necesare 2 pulverizări, dozele ulterioare pot fi administrate sub forma a 2 pulverizări consecutive.

Cei mai mulți fumători vor avea nevoie de 1-2 pulverizări, la un interval cuprins între 30 de minute și 1 oră.

Etapa II: săptămânile 7-9

Se începe reducerea numărului de pulverizări zilnice. Până la sfârșitul săptămânii a 9-a, subiecții trebuie să utilizeze JUMĂTATE din media numărului de pulverizări zilnice administrate în Etapa I.

Etapa III: săptămânile 10-12

Se continuă reducerea numărului de pulverizări zilnice, astfel încât, în timpul săptămânii a 12-a, subiecții să nu utilizeze mai mult de 4 pulverizări pe zi. Atunci când subiecții ajung la 2-4 pulverizări pe zi, utilizarea spray-ului bucofaringian trebuie întreruptă.

Exemplu: dacă, de obicei, subiectul fumează în jur de 15 țigări pe zi, trebuie să utilizeze 1-2 pulverizări, de cel puțin 15 ori pe parcursul zilei.

Pentru a se putea abține de la fumat după Etapa III, subiecții pot utiliza în continuare spray-ul bucofaringian în situațiile în care există tentația foarte puternică de a fuma. Se poate utiliza o pulverizare în situațiile în care apare impulsul de a fuma și, în cazul în care se dovedește insuficientă, se poate administra și o a doua pulverizare în decurs de câteva minute. În această perioadă, nu trebuie să se utilizeze mai mult de patru pulverizări pe zi.

Încetarea treptată prin reducerea progresivă a fumatului

Pentru fumătorii care nu sunt dispuși sau pregătiți să renunțe brusc.

Spray-ul bucofaringian este utilizat între perioadele de fumat, pentru a prelungi intervalele fără tutun și cu intenția de a reduce fumatul cât mai mult posibil. Subiectul trebuie să fie conștient de faptul că o utilizare incorectă a spray-ului poate accentua reacțiile adverse.

O țigară este înlocuită cu o singură doză (1-2 pulverizări) și trebuie să se facă o încercare de renunțare imediat ce fumătorul se simte pregătit și nu mai târziu de 12 săptămâni de la începerea tratamentului. Dacă după 6 săptămâni de tratament nu s-a obținut reducerea consumului de țigări, subiectul trebuie să solicite consultul unui profesionist din domeniul sănătății. După renunțarea la fumat, se reduce treptat numărul de pulverizări pe zi. Când subiecții au redus la 2-4 pulverizări pe zi, utilizarea spray-ului bucofaringian trebuie întreruptă.

Nu se recomandă utilizarea regulată a spray-ului bucofaringian mai mult de 6 luni. Unii dintre foștii fumători pot necesita tratament cu spray-ul bucofaringian pe o perioadă mai lungă, pentru a evita reluarea fumatului. Restul de spray bucofaringian rămas trebuie păstrat pentru a fi utilizat în cazul în care apare o nevoie subită de a fuma.

Copii și adolescenți: acest medicament nu trebuie administrat persoanelor cu vârsta sub 18 ani. Nu există experiență clinică referitoare la tratamentul cu Nicorette Berrymint administrat adolescenților sub 18 ani.

Mod de administrare

După amorsare, se îndreaptă vârful spray-ului cât mai aproape de gura deschisă. Se apasă ferm partea superioară a pulverizatorului și se eliberează o pulverizare în interiorul cavității bucale, evitând contactul cu buzele. Subiecții nu trebuie să inhaleze în timpul pulverizării, pentru a evita pătrunderea spray-ului în căile respiratorii. Pentru rezultate optime, subiectul nu trebuie să înghită timp de câteva secunde după pulverizare.

Subiecții nu trebuie să consume alimente sau băuturi în timpul administrării spray-ului bucofaringian.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la nicotină sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.
- Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.
- Persoane care nu au fumat niciodată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament nu trebuie utilizat de către nefumători.

Beneficiile renunțării la fumat depășesc orice riscuri asociate cu o administrare corectă a terapiei de substituție nicotinică (TSN).

Trebuie să se efectueze o evaluare a raportului risc-beneficiu de către un profesionist în domeniul sănătății în cazul pacienților cu următoarele afecțiuni:

- *Boli cardiovasculare:* fumătorii dependenți cu infarct miocardic recent, angină pectorală instabilă sau agravată, inclusiv angină Prinzmetal, aritmii cardiace severe, accident vascular cerebral recent și/sau cu hipertensiune arterială necontrolată, trebuie încurajați să renunțe la fumat cu ajutorul unor intervenții non-farmacologice (cum este consilierea). În cazul în care acest lucru nu este posibil, poate fi luat în considerare spray-ul bucofaringian, dar, având în vedere că datele privind siguranța administrării la acest grup de pacienți sunt limitate, începerea tratamentului trebuie să se facă sub supraveghere medicală strictă.
- *Diabet zaharat:* pacienților cu diabet zaharat trebuie să li se recomande să-și monitorizeze glicemia mai atent decât de obicei atunci când renunță la fumat și inițiază TSN (terapia de substituție nicotinică), deoarece reducerea eliberării de catecolamine indusă de nicotină poate afecta metabolismul carbohidraților.
- *Reacții alergice:* susceptibilitate de angioedem și urticarie.
- *Insuficiență renală și hepatică:* administrarea se va face cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă și/sau insuficiență renală severă, deoarece clearance-ul nicotinei sau al metabolizilor acesteia poate fi redus, având potențial de intensificare a reacțiilor adverse.

- *Feocromocitom și hipertiroidie necontrolată*: administrarea se va face cu prudență la pacienții cu hipertiroidie necontrolată sau cu feocromocitom, deoarece nicotina provoacă eliberarea catecolaminelor.
- *Boli gastro-intestinale*: nicotina poate exacerba simptomele la pacienții cu esofagită, ulcere gastrice sau peptice, iar medicamentele TSN trebuie utilizate cu prudență în cazul acestor afecțiuni.
- *Convulsii*: A se utiliza cu prudență la subiecții care urmează un tratament anticonvulsivant sau cu antecedente de epilepsie, deoarece au fost raportate cazuri de convulsii în asociere cu nicotina (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenții

Pericol pentru copii: dozele de nicotină tolerate de fumătorii adulți și adolescenți pot cauza toxicitate severă la copii, care poate fi letală. Medicamentele care conțin nicotină nu trebuie lăsate în locuri de unde pot fi manipulate sau ingerate de copii (vezi pct. 4.9 Supradozaj).

Dependența transferată: poate apărea dependența transferată, dar este mai puțin nocivă și mai ușor de depășit decât dependența de fumat.

Renunțarea la fumat: hidrocarburile aromatice policiclice din fumul de tutun induc metabolizarea medicamentelor metabolizate prin intermediul izoenzimelor CYP 1A2 (și, posibil, prin CYP 1A1). Atunci când un fumător renunță la fumat, acest lucru poate avea ca rezultat o metabolizare încetinită și o creștere corespunzătoare a concentrațiilor acestor medicamente din sânge. Acest fapt are o importanță clinică potențială pentru substanțele cu un indice terapeutic îngust, de exemplu teofilina, tacrina, clozapina și ropinirolul. Concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate parțial de CYP1A2, de exemplu imipramina, olanzapina, clomipramina și fluvoxamina, poate crește, de asemenea, în timpul renunțării la fumat, deși datele pentru a susține această ipoteză lipsesc, iar posibila semnificație clinică a acestui efect al acestor medicamente este necunoscută. Date limitate indică faptul că metabolizarea flecainidei și pentazocinei poate fi, de asemenea, indusă de fumat.

Excipienți: acest medicament conține aproximativ 7 mg alcool (etanol) în fiecare pulverizare, care este echivalent cu 97 mg / ml. Cantitatea dintr-o pulverizare din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 2 ml de bere sau 1 ml de vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte vizibile. Acest medicament conține, de asemenea, mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per pulverizare, adică practic nu conține sodiu.

Acest medicament conține 12 mg propilenglicol per pulverizare, echivalentul a 157 mg/ml.

Din cauza prezenței butilhidroxitoluen (E 321), Nicorette Berrymint poate provoca reacții adverse cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație la nivelul ochilor sau mucoaselor.

În timpul administrării spray-ului bucofaringian, se recomandă atenție pentru a evita pulverizarea în ochi.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost stabilite în mod cert interacțiuni relevante clinic între terapia de substituție nicotinică și alte medicamente. Cu toate acestea, nicotina are potențialul de a amplifica efectele hemodinamice ale adenosinei, cu alte cuvinte creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace și, de asemenea, creșterea răspunsului la durere (durere toracică de tipul anginei pectorale), provocate de administrarea adenosinei. Pentru mai multe informații cu privire la metabolizarea modificată a anumitor medicamente, vezi pct. 4.4 Renunțarea la fumat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Spre deosebire de reacțiile adverse binecunoscute ale fumatului asupra concepției umane și a sarcinii, nu sunt cunoscute efectele tratamentului terapeutic cu nicotină. Astfel, deoarece până în prezent nu s-a dovedit a fi necesară existența unor recomandări specifice referitoare la nevoia de contracepție la femei, abordarea cea mai prudentă pentru femeile care intenționează să rămână gravide este să fie atât nefumătoare, cât și să nu utilizeze TSN.

În timp ce fumatul poate avea reacții adverse asupra fertilității masculine, nu există nicio dovadă că sunt necesare anumite măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu TSN la bărbați.

Sarcina

Fumatul în timpul sarcinii este asociat cu riscuri, cum sunt retard de creștere intrauterină, naștere prematură sau naștere a unui copil mort. Renunțarea la fumat este singura și cea mai eficientă intervenție pentru îmbunătățirea sănătății, atât a gravidei fumătoare, cât și a copilului acesteia. Cu cât se ajunge la abținerea mai devreme, cu atât este mai bine. Nicotina ajunge la făt și afectează mișcările respiratorii și circulația. Efectul asupra circulației depinde de doză.

Așadar, gravidei fumătoare trebuie să i se recomande întotdeauna să renunțe la fumat complet, fără a utiliza terapia de substituție nicotinică. Continuarea fumatului poate reprezenta un pericol mai mare pentru făt, în comparație cu utilizarea medicamentelor de substituție nicotinică în cadrul unui program supravegheat de renunțare la fumat. Utilizarea acestui medicament de către gravida fumătoare trebuie inițiată numai la recomandarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Alăptarea

Nicotina trece liber în laptele matern, în cantități care pot afecta copilul, chiar și la dozele terapeutice. Prin urmare, utilizarea acestui medicament trebuie evitată în timpul alăptării. În cazul în care nu se reușește renunțarea la fumat, utilizarea acestui medicament de către fumătora care alăptează trebuie inițiată numai la recomandarea unui profesionist din domeniul sănătății. Femeile trebuie să administreze medicamentul imediat după ce au alăptat și trebuie să lase să treacă o perioadă de timp cât mai mare (se recomandă 2 ore) între administrarea spray-ului și următoarea alăptare.

Fertilitatea

Fumatul crește riscul de infertilitate la femei și bărbați. Studiile *in vitro* au arătat că nicotina poate afecta în mod negativ calitatea spermei umane. La șobolani, a fost demonstrată afectarea calității spermei și reducerea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Efectele renunțării la fumat

Indiferent de mijloacele folosite, o serie de simptome sunt cunoscute ca fiind asociate cu renunțarea la consumul obișnuit de tutun. Acestea includ efecte emoționale sau cognitive, precum: disforie sau stare depresivă; insomnie; iritabilitate, frustrare sau furie; anxietate; dificultăți de concentrare și stare de neliniște sau nerăbdare. De asemenea, pot apărea și efecte fizice, precum: frecvență cardiacă scăzută; creștere a apetitului alimentar sau creștere în greutate, amețeli sau simptome presincopale, tuse, constipație, sângerare gingivală sau ulceratie aftoasă sau rinofaringită. În plus, având și o semnificație clinică, nevoia de nicotină poate duce la necesitatea marcată de a fuma.

Acest medicament poate provoca reacții adverse similare celor asociate cu nicotina administrată prin alte mijloace, iar acestea sunt în principal dependente de doză. La persoanele sensibile, pot apărea reacții alergice, cum sunt angioedem, urticarie sau anafilaxie.

Reacțiile adverse locale ale administrării sunt similare celor observate în cazul altor forme de administrare orală. În timpul primelor câteva zile de tratament, pot apărea iritații bucale și la nivelul gâtului, iar sughitul este deosebit de frecvent. Toleranța devine normală, în contextul continuării utilizării.

Colectarea zilnică a datelor de la subiecții din studii clinice a demonstrat faptul că reacțiile adverse care au apărut foarte frecvent au fost raportate cu debut în primele 2-3 săptămâni de utilizare a spray-ului bucofaringian și au scăzut ulterior.

Pentru nicotina sub forme farmaceutice cu administrare pe cale bucofaringiană, reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice și din experiența post-autorizare sunt prezentate mai jos. Pentru reacțiile adverse identificate pe parcursul experienței post-autorizare categoriile de frecvență au fost estimate din studiile clinice.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă raportată
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Hipersensibilitate
Cu frecvență necunoscută	Reacții alergice, inclusiv angioedem și anafilaxie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Disgeuzie, parestezie
Cu frecvență necunoscută	Convulsii*
Tulburări oculare	
Cu frecvență necunoscută	Vedere încețoșată, creștere a secreției lacrimale
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Palpitații, tahicardie
Cu frecvență necunoscută	Fibrilație atrială
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hiperemie facială, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Sughit, iritație a gâtului
Frecvente	Tuse
Mai puțin frecvente:	Bronhospasm, rinoree, disfonie, dispnee, congestie nazală, durere orofaringiană, strănut, constricție la nivelul gâtului
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	Greață

Frecvente	Dureri abdominale, xerostomie, diaree, dispepsie, flatulență, hipersecreție salivară, stomatită, vărsături
Mai puțin frecvente	Eructație, sângerare gingivală, glosită, vezicule la nivelul mucoasei orale și exfoliere, parestezie orală
Rare	Disfagie, hipoestezie orală, eructație
Cu frecvență necunoscută	Gât uscat, disconfort gastro-intestinal, durere la nivelul buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Hiperhidroză, prurit, erupție cutanată trecătoare, urticarie
Cu frecvență necunoscută	Eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Senzație de arsură, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Astenie, durere și disconfort toracic, stare generală de rău

* Au fost raportate cazuri de convulsii la subiecții care iau tratament anticonvulsivant sau cu antecedente de epilepsie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În condițiile utilizării în conformitate cu instrucțiunile, simptomele supradozajului cu nicotină pot apărea la pacienții cu aport scăzut de nicotină înainte de începerea tratamentului sau în cazul în care se utilizează concomitent alte surse de nicotină.

Simptomele de supradozaj sunt cele ale intoxicației acute cu nicotină și includ greață, vărsături, hipersecreție salivară, dureri abdominale, diaree, transpirații, cefalee, amețeli, tulburări de auz și slăbiciune accentuată. La doze mari administrate, aceste simptome pot fi urmate de hipotensiune arterială, puls slab și neregulat, dificultăți la respirație, prostrație, colaps circulator și convulsii generale.

Copii și adolescenții

Dozele de nicotină care sunt tolerate de către fumătorii adulți în timpul tratamentului pot provoca simptome severe de intoxicație la copii și se pot dovedi letale. Suspiciunea de intoxicație cu nicotină la un copil trebuie considerată o urgență medicală și trebuie tratată imediat.

Recomandări în caz de supradozaj: administrarea de nicotină trebuie oprită imediat și pacientul trebuie tratat simptomatic. Dacă este ingerată o cantitate excesivă de nicotină, cărbunele activat reduce absorbția gastro-intestinală a nicotinei.

Doză minimă letală de nicotină în urma ingestiei acute pe cale orală la om este considerată a fi între 40 și 60 mg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament utilizat în dependența de nicotină, codul ATC: N07BA01.

Nicotina este un agonist al receptorilor de tip nicotinic, care acționează la nivelul sistemului nervos periferic și central și are efecte pronunțate la nivelul SNC și cardiovascular.

Întreruperea bruscă a utilizării stabile, regulate de produse pe bază de tutun are ca rezultat sindromul caracteristic, cu simptome de sevraj, inclusiv nevoia accentuată (impulsul de a fuma).

Studiile clinice au arătat că medicamentele de substituție nicotinică pot ajuta fumătorii să se abțină de la fumat prin creșterea concentrației de nicotină din sânge și ameliorarea acestor simptome de sevraj.

Ameliorarea nevoii de nicotină

Comparativ cu guma pe bază de nicotină sau pastilele pe bază de nicotină, absorbția de nicotină în urma administrării spray-ului bucofaringian este mult mai rapidă (pct. 5.2).

În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, privind nevoia de a fuma, efectuat la 200 de fumători sănătoși, s-a observat că două pulverizări de 1 mg au redus impulsul de a fuma semnificativ mai mult decât pastilele care conțin nicotină 4 mg, începând cu 1 minut de la administrare, iar diferența între medicamente a fost constatată timp de 10 minute.

În cadrul unui alt studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, privind nevoia de a fuma, efectuat la 61 de fumători sănătoși, s-a observat că două pulverizări de 1 mg au redus impulsul de a fuma semnificativ mai mult decât medicamentul de referință, începând cu 30 de secunde de la administrare la subiecții vizați, incluzând subsetul de subiecți care au evaluat necesitatea marcată de a fuma ca fiind severă. În plus, 53/58 (91%) și 45/58 (78%) dintre subiecți au atins valori reduse cu 25% până la 50% ale impulsului de a fuma pe durata studiului (respectiv, 2 ore).

Renunțarea la fumat

Au fost efectuate două studii de eficacitate, controlate cu placebo. În primul studiu, 83/318 (26,1%) dintre participanții care au folosit spray-ul bucofaringian au reușit să renunțe la fumat în săptămâna a 6-a, comparativ cu 26/161 (16,1%) din grupul de control cu administrare de placebo. În săptămânile a 24-a și a 52-a, 50/318 (15,7%), respectiv 44/318 (13,8%) din grupul celor care au folosit spray-ul bucofaringian și 11/161 (6,8%), respectiv 9/161 (5,6%) din grupul de control cu administrare de placebo au renunțat la fumat. În cazul celui de-al doilea studiu, 30/597 (5,0%) dintre participanții care au folosit spray-ul bucofaringian au renunțat la fumat în săptămâna a 6-a, comparativ cu 15/601 (2,5%) din grupul de control cu administrare de placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Variațiile în ceea ce privește forma farmaceutică s-au dovedit a avea efecte semnificative asupra vitezei și gradului de absorbție.

Farmacocinetica spray-ului bucofaringian a fost studiată în cadrul a 4 studii. Studiile au inclus 141 de subiecți.

Absorbție

O concentrație maximă de 5,3 ng/ml este atinsă în decurs de 13 minute de la administrarea unei doze de 2 mg. Comparând ASC în primele 10 minute după administrare, estimările pentru spray-ul bucofaringian, la o doză de 1 și 2 mg le depășesc pe cele pentru guma care conține nicotină, precum și pentru pastilele care conțin nicotină, la doze de 4 mg (0,48 și 0,64 oră x ng/ml comparativ cu 0,33 și 0,33 oră x ng/ml).

Estimările ASC_{∞} arată că biodisponibilitatea nicotinei administrate prin pulverizare bucofaringiană este similară cu cea a gumei sau pastilelor care conțin nicotină. ASC_{∞} a spray-ului bucofaringian 2 mg a fost de 14,0 oră x ng/ml, în comparație cu 23,0 oră x ng/ml și 26,7 oră x ng/ml pentru guma care conține nicotină în concentrație de 4 mg și, respectiv, pastilele care conțin nicotină în concentrație de 4 mg.

Concentrațiile plasmatice medii ale nicotinei la starea de echilibru, obținute după administrarea dozei maxime (adică 2 pulverizări bucofaringiene de 1 mg la interval de 30 de minute), sunt, în ceea ce privește valoarea, de aproximativ 28,8 ng/ml, comparativ cu 23,3 ng/ml pentru guma care conține nicotină în concentrație de 4 mg (1 gumă, la fiecare oră) și de 25,5 ng/ml pentru pastilele care conțin nicotină în concentrație de 4 mg (1 pastilă, pe oră).

Distribuție

Volumul de distribuție după administrarea intravenoasă de nicotină este de aproximativ 2 - 3 l/kg. Legarea nicotinei de proteinele plasmatice este sub 5%. Prin urmare, nu se anticipează ca modificările în ceea ce privește legarea nicotinei în contextul utilizării concomitente de medicamente sau modificările valorilor proteinelor plasmatice în funcție de statusul bolii să aibă efecte semnificative asupra farmacocineticii nicotinei.

Metabolizare

Organul principal responsabil pentru eliminarea nicotinei este ficatul, deși nicotina este metabolizată și la nivel renal și pulmonar. S-au identificat peste 20 de metaboliți ai nicotinei, toți fiind considerați a fi mai puțin activi decât compusul-părinte.

Metabolitul principal al nicotinei din plasmă, respectiv cotinina, are un timp de înjumătățire între 15 și 20 de ore și atinge concentrații plasmatice care le depășesc de 10 ori pe cele ale nicotinei.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic mediu al nicotinei este de 70 l/oră, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de 2-3 ore.

Metaboliții urinari primari sunt cotinina (12% din doză) și trans-3-hidroxi-cotinina (37% din doză). Aproximativ 10% din nicotină este excretată sub formă nemodificată în urină. Chiar și un procent de 30% din nicotină se poate excreta sub formă nemodificată în urină, în condiții de debite mari și în caz de urină acidă, cu o valoare a pH-ului de sub 5.

Liniaritate/non-liniaritate

Există doar o abatere redusă de la liniaritatea dozei a ASC_{∞} și C_{max} , așa cum s-a demonstrat în cazul administrării de doze unice de 1, 2, 3 și 4 pulverizări a 1 mg cu spray-ul bucofaringian.

Insuficiență renală

Severitatea progresivă a insuficienței renale este asociată cu un clearance total scăzut al nicotinei. Clearance-ul nicotinei a scăzut în medie cu 50% la subiecții cu insuficiență renală severă. În cazul fumătorilor hemodializați, s-au observat concentrații plasmatice crescute de nicotină.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica nicotinei nu este influențată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5) și scade cu 40-50% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7). Nu există informații disponibile pentru subiecții cu un scor Child-Pugh > 7.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici sănătoși s-a demonstrat o reducere minoră a clearance-ului total al nicotinei, care nu justifică ajustarea dozei.

5.3. Date preclinice de siguranță

Testele de genotoxicitate *in vitro* a nicotinei au avut rezultate predominant negative. Există unele rezultate echivoce la testarea unor concentrații mari de nicotină.

Testele de genotoxicitate *in vivo* au fost negative.

Studiile la animale au arătat că expunerea la nicotină duce la scăderea greutății la naștere, scăderea greutății puilor și scăderea ratei de supraviețuire a puilor.

Rezultatele studiilor de carcinogenitate nu oferă nicio dovadă clară privind efectul tumorigen al nicotinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol (E 1520)
Etanol anhidru
Trometamol
Poloxamer 407
Glicerol (E422)
Hidrogenocarbonat de sodiu
Levomentol
Aromă Red fruit flavor 911441
Aromă Cooler 2 SN046680
Sucraloză
Acesulfam de potasiu
Butilhidroxitoluen (E 321)
Acid clorhidric 10% (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PET introdus într-un dozator cu pompă de pulverizare mecanică, prevăzut cu siguranță de protecție pentru copii, care conține 13,2 ml soluție. Un flacon din PET conține 150 pulverizări de 1 mg.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1 dispozitiv de pulverizare, cu 2 dispozitive de pulverizare sau 3 dispozitive de pulverizare.

1 dispozitiv de pulverizare + Near Field Communication (NFC), 2x1 flacoane dozatoare + NFC, 3x1 flacoane dozatoare + NFC: Include un cip NFC sub eticheta din spate a dispozitivului de pulverizare, pentru a permite conectivitatea cu o aplicație pentru smartphone.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cazul în care ajunge în mediul acvatic, restul de nicotină din dispozitivul de pulverizare poate avea efecte nocive. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

McNeil AB
Norrbroplatsen 2, SE-25109 Helsingborg
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14320/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Aprilie 2020
Reînnoirea autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025