

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Nicorette s okusom šumskog voća 1 mg po potisku sprej za usnu sluznicu, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan potisak sadrži 1 mg nikotina u 0,07 ml otopine. 1 ml otopine sadrži 13,6 mg nikotina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

etanol: 7,1 mg/potisku

propilenglikol: 12 mg/potisku

butilirani hidroksitoluen: 363 ng/potisku

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za usnu sluznicu, otopina.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Nicorette sprej se koristi za liječenje ovisnosti o duhanu u odraslih, ublažavanjem simptoma sustezanja od nikotina, uključujući ublažavanje snažne potrebe za pušenjem prilikom pokušaja prestanka pušenja ili smanjenja prije potpunog prestanka pušenja.

Krajnji cilj je trajan prestanak korištenja duhana. Nicorette okus šumskog voća je najbolje koristiti u kombinaciji s bihevioralnim programom psihološke podrške.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Savjeti i podrška bihevioralne terapije obično poboljšavaju stopu uspješnosti.

##### *Odrasli i starije osobe*

Mogu se primijeniti do 4 potiska po jednom satu. Ne uzimati više od 2 potiska spreja za jednu dozu i ne više od 64 potiska u razdoblju od 24 sata (4 potiska na sat, tijekom ukupno 16 sati u danu).

##### *Nagli prestanak pušenja*

Za pušače koji su voljni i spremni odmah prestati pušiti.

Oni bi trebali potpuno prestati pušiti tijekom liječenja Nicorette sprejem.

Tablica u nastavku prikazuje preporučeni raspored korištenja spreja za usnu sluznicu tijekom liječenja u punoj dozi (1. korak) i tijekom liječenja sa smanjivanjem doze (2. i 3. korak).

**1. korak: 1. - 6. tjedan**

Primijeniti 1 do 2 potiska u uobičajeno vrijeme pušenja ili potrebe za cigaretom. Ako nakon jednog potiska spreja potreba za cigaretom ne prestane u nekoliko minuta, potrebno je uzeti drugi potisak. U slučaju da su potrebna 2 potiska spreja, sljedeće doze se mogu primijeniti kao 2 uzastopna potiska. Većini pušača su potrebna 1-2 potiska spreja svakih 30 minuta do jednog sata.

**2. korak: 7. – 9. tjedan**

Počnite smanjivati broj potisaka spreja primijenjenih u jednom danu. Do kraja 9. tjedna treba koristiti POLA prosječnog dnevnog broja potisaka koji je korišten u 1. koraku.

**3. korak: 10. – 12. tjedan**

Nastavite smanjivati broj dnevno primijenjenih potisaka spreja tako da se tijekom 12. tjedna ne koristi više od 4 potiska dnevno. Nakon što se broj potisaka smanji na 2-4 potiska na dan, potrebno je prestati s primjenom spreja za usnu sluznicu.

Primjer: ako se u prosjeku puši 15 cigareta dnevno, treba primijeniti 1-2 potiska spreja najmanje 15 puta tijekom dana.

Kao pomoć u prestanku pušenja nakon 3. koraka, može se nastaviti s primjenom spreja za usnu sluznicu u situaciji snažne potrebe za pušenjem. Jedan potisak spreja može se koristiti u situacijama u kojima postoji potreba za pušenjem, a drugi potisak ako jedan potisak ne pomogne u roku od nekoliko minuta. Tijekom ovog razdoblja ne treba koristiti više od četiri potiska dnevno.

***Postupni prestanak pušenja progresivnim smanjivanjem pušenja***

Za pušače koji ne žele ili nisu spremni naglo prekinuti.

Sprej za usnu sluznicu se koristi između razdoblja pušenja kako bi se produžili intervali bez pušenja i s namjerom da se pušenje što više smanji. Bolesnik treba biti svjestan da nepravilna uporaba spreja može pojačati štetne učinke.

Cigareta se zamjenjuje jednom dozom (1-2 potiska spreja) i treba pokušati prestati pušiti čim pušač osjeti da je spreman, a najkasnije, 12 tjedana nakon početka liječenja. Ako smanjenje potrošnje cigareta nije postignuto nakon 6 tjedana liječenja, potrebno je savjetovati se s liječnikom. Nakon prestanka pušenja postupno smanjite broj dnevnih potisaka spreja. Kada su bolesnici smanjili korištenje na 2-4 potiska spreja dnevno, treba prekinuti korištenje spreja za usnu sluznicu.

Ne preporučuje se redovita primjena spreja za usnu sluznicu duže od 6 mjeseci. Neki bivši pušači će možda trebati terapiju sprejom za usnu sluznicu i duže, kako bi izbjegli povratak pušenju. Sprej za usnu sluznicu s preostalim dozama treba zadržati i upotrijebiti ga u slučaju pojave iznenadne snažne potrebe za pušenjem.

***Pedijatrijska populacija***

Osobe mlađe od 18 godina ne smiju koristiti ovaj lijek. Nema iskustva u liječenju adolescenata mlađih od 18 godina s ovim lijekom.

***Način primjene***

Nakon pripreme, usmjerite mlaznicu spreja što bliže otvorenim ustima. Čvrsto pritisnite vrh dozatora i otpustite jedan potisak spreja u usta, izbjegavajući usne. Treba izbjegavati udisanje za vrijeme primjene kako bi se izbjegao ulazak spreja u dišni sustav. Najbolji rezultati se postižu ako se ne guta nekoliko trenutaka nakon primjene spreja.

Prilikom primjene spreja za usnu sluznicu korisnik ne smije istovremeno jesti ili piti.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na nikotin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Djeca mlađa od 18 godina.
- Osobe koje nikad nisu pušile.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nicorette s okusom šumskog voća ne smiju koristiti nepušači.

Koristi uslijed prestanka pušenja nadmašuju sve rizike povezane s pravilno primjenjenom nikotinskom nadomjesnom terapijom.

Liječnik odgovarajuće specijalnosti treba učiniti procjenu rizika i koristi za bolesnike u sljedećim zdravstvenim stanjima:

- *Kardiovaskularne bolesti: pušače s nedavnim infarktom miokarda, nestabilnom ili progresivnom anginom pectoris, uključujući Prinzmetalovu anginu, teškom srčanom aritmijom, nedavnim cerebrovaskularnim inzultom i/ili koji boluju od nekontrolirane hipertenzije* treba savjetovati da prestanu pušiti koristeći nefarmakološke metode (kao što je savjetovanje).  
Ako to ne uspije, može se razmotriti primjena spreja za usnu sluznicu ali samo pod strogim nadzorom liječnika s obzirom da su podaci o sigurnosti primjene u ovoj skupini bolesnika ograničeni.
- *Diabetes mellitus:* bolesnike s dijabetesom treba savjetovati da kod prestanka pušenja i uvođenja nadomjesne terapije nikotinom češće prate razinu šećera u krvi jer smanjenje nikotinom potaknutog oslobađanja katecholamina može utjecati na metabolizam ugljikohidrata.
- *Alergijske reakcije:* podložnost angioedemu ili urtikariji.
- *Oštećenja bubrega i jetre:* potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre i/ili teškim oštećenjem bubrega jer klirens nikotina ili njegovih metabolita može biti smanjen, što može dovesti do povećanja nuspojava.
- *Feokromocitom i nekontrolirana hipertireoza:* potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s nekontroliranom hipertireozom ili feokromocitomom jer nikotin uzrokuje oslobađanje katecholamina.
- *Bolesti probavnog sustava:* nikotin može dovesti do egzacerbacije simptoma u bolesnika s ezofagitisom, ulkusom želuca ili dvanaesnika, pa je potreban oprez pri primjeni nadomjesne terapije nikotinom u ovim stanjima.
- *Napadaji:* potreban je oprez pri primjeni u bolesnika koji uzimaju antikonvulzivnu terapiju ili s poviješću epilepsije jer su prijavljeni slučajevi konvulzija povezanih s nikotinom (vidjeti dio 4.8).

#### Pedijatrijska populacija

*Opasnost za djecu:* doze nikotina koje toleriraju odrasli pušači tijekom liječenja mogu izazvati teške simptome trovanja u djece što može završiti smrtnim ishodom. Preparati koji sadrže nikotin ne smiju se ostavljati na mjestima gdje djeca mogu doći u doticaj s njima ili ih progutati (vidi dio 4.9 Predoziranje).

*Prenesena ovisnost:* može se javiti prenesena ovisnost, ali ona je i manje štetna i od nje se lakše odvignuti nego od ovisnosti o pušenju.

*Prestanak pušenja:* policiklički aromatski ugljikovodici u duhanskom dimu induciraju metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2 (i vjerojatno CYP 1A1). Kad pušač prestane pušiti, to može dovesti do usporavanja metabolizma i posljedičnog porasta razine tih lijekova u krvi. To može biti klinički važno za lijekove uske terapijske širine, kao što su teofilin, takrin, klozapin i ropinirol. Koncentracije u plazmi drugih lijekova koji se djelomično metaboliziraju putem CYP1A2, kao što su imipramin, olanzapin, klotiapramin i

fluvoksamin mogu također porasti nakon prestanka pušenja, iako nema podataka koji govore u prilog mogućoj kliničkoj značajnosti ovog učinka za navedene lijekove. Ograničeni podaci ukazuju na mogući pojačani metabolizam flekainida i pentazocina uzrokovan pušenjem.

#### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži oko 7 mg alkohola (etanol) po potisku što je ekvivalentno 97 mg/ml. Količina u jednom potisku ovog lijeka odgovara manje od 2 ml piva, odnosno, 1 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati primjetnih učinaka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po potisku tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži 12 mg propilenglikola po svakom potisku što odgovara 157 mg/ml. Zbog prisustva butiliranog hidroksitoluena, Nicorette sprej može uzrokovati lokalne reakcije kože (tj. kontaktni dermatitis) ili nadražnost oka i mukoznih membrana.

Potreban je oprez kako pri primjeni spreja za usnu sluznicu isti ne bi došao u doticaj s okom.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu dokazane klinički značajne interakcije između nadomjesne terapije nikotinom i drugih lijekova. Međutim, nikotin može pojačati hemodinamski učinak adenozina, tj. povisiti krvni tlak i povećati srčanu frekvenciju te pojačati bol (angina pectoris tip boli u prsima), izazvane primjenom adenozina. Vidjeti dio 4.4, za više informacija o promijenjenom metabolizmu određenih lijekova pri prestanku pušenja.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Za razliku od dobro poznatih štetnih učinaka pušenja duhana na začće i trudnoću u ljudi, učinci nikotinske nadomjesne terapije su nepoznati. Premda za sada nije utvrđeno da su potrebne specifične preporuke vezane uz kontracepciju u žena, za žene koje namjeravaju zatrudnjati najrazboritije bi bilo da ne puše i ne koriste nikotinsku nadomjesnu terapiju.

Iako pušenje može imati štetne učinke na plodnost muškaraca, nema dokaza da je za vrijeme liječenja muškaraca nikotinskom nadomjesnom terapijom potrebno uvođenje posebnih mjera kontracepcije.

##### Trudnoća

Pušenje tijekom trudnoće je povezano s rizicima poput usporavanja intrauterinog rasta, prijevremenog poroda ili mrtvorodenja. Prestanak pušenja je, pojedinačno, najučinkovitiji potez u poboljšanju zdravlja trudnice koja puši i njenog djeteta. Što se ranije prestane pušiti tim bolje.

Nikotin prelazi u fetus i utječe na pokrete disanja i cirkulaciju fetusa. Učinak na fetalnu cirkulaciju ovisi o dozi.

Trudnicama koje puše treba uvijek preporučiti da prestanu pušiti bez korištenja nikotinske nadomjesne terapije. Međutim, neprekidno pušenje bi moglo predstavljati veću opasnost za fetus od uporabe lijekova koji nadomještaju nikotin u okviru nadziranog programa prestanka pušenja. Trudnice smiju započeti koristiti ovaj lijek samo ako im je to preporučio liječnik.

##### Dojenje

Nikotin slobodno prelazi u majčino mlijeko u količinama koje mogu imati učinak na dijete čak i u terapijskom dozama. Stoga tijekom dojenja treba izbjegavati primjenu ovog lijeka. Ako se ne uspije prestati s pušenjem, dojilje koje puše smiju započeti koristiti ovaj lijek samo nakon savjetovanja s liječnikom. Žene trebaju primijeniti sprej odmah nakon dojenja i napraviti što dulju pauzu između primjene spreja i sljedećeg dojenja (savjetuje se 2 sata).

##### Plodnost

Pušenje povećava rizik za neplodnost i u žena i u muškaraca. In vitro ispitivanja su pokazala da nikotin može nepovoljno utjecati na ljudsku spermiju. U štakora je pokazana slabija kvaliteta sperme i smanjena plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek nema učinka ili ima zanemariv učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Posljedice prestanka pušenja

Bez obzira na korištenu metodu prestanka pušenja, razni su simptomi povezani s odvikavanjem od pušenja duhana. Oni uključuju emocionalne ili kognitivne učinke kao što su disforija ili depresivno raspoloženje; nesanica; razdražljivost; frustriranost ili ljutnja; anksioznost; poteškoće u koncentraciji, nestrpljivost i nemir. Mogu se pojaviti i tjelesni simptomi kao što su smanjenje frekvencije srca, povećani apetit ili povećanje tjelesne težine, omaglica ili predsinkopalni simptomi, kašalj, konstipacija, krvarenje iz desni ili aftozne ulceracije, ili nazofaringitis. Dodatno, i od kliničkog značaja, žudnja za nikotinom može rezultirati pojavom snažne potrebe za pušenjem.

Ovaj lijek može izazvati nuspojave slične onima koje su povezane s nikotinom koji se daje na druge načine i uglavnom su ovisne o dozi. U osjetljivih osoba mogu se javiti alergijske reakcije kao što je angioedem, urtikarija ili anafilaksija.

Lokalne nuspojave pri primjeni su slične onima koje su zapažene kod drugih oblika s peroralnom primjenom. Tijekom prvih nekoliko dana primjene može se javiti iritacija usta i grla, a osobito je često štucanje. Podnošljivost je uobičajena tijekom nastavka primjene.

Svakodnevno sakupljanje podataka dobivenih od ispitanika u kliničkim ispitivanjima su pokazala da se vrlo česte prijavljene nuspojave pojavljuju u prva 2- 3 tjedna primjene spreja za usnu sluznicu, te nakon toga pojavnost pada.

Nuspojave nikotina primijenjenog u obliku spreja za usnu sluznicu prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku. Kategorije učestalosti procjenjene su iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Prijavljene nuspojave
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Često	Preosjetljivost
Nepoznato	Alergijska reakcija uključujući angioedem i anafilaksiju
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često	Abnormalni snovi
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Disgeuzija, parestezija
Nepoznato	Napadaj*
<b>Poremećaji oka</b>	
Nepoznato	Zamućenje vida, pojačano suzenje
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često	Palpitacije, tahikardija
Nepoznato	Fibrilacija atrijska
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Manje često	Navale crvenila, hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Vrlo često	Štucanje, nadraženost grla

Često	Kašalj
Manje često	Bronhospazam, curenje nosa, disfonija, otežano disanje, kongestija nosa, orofaringealna bol, kihanje, stezanje u grlu
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	Mučnina
Često	Bol u trbuhu, suha usta, proljev, dispepsija, flatulencija, pojačano lučenje slinovnica, stomatitis, povraćanje
Manje često	Podrigivanje, krvarenje iz desni, upala jezika, mjehurići i ljuštenje sluznice usne šupljine, parestezija usne šupljine
Rijetko	Disfagija, oralna hipoestezija, nagon na povraćanje
Nepoznato	Suho grlo, osjećaj nelagode u probavnom sustavu, bol u usnicama
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često	Hiperhidroza, svrbež, osip, urtikarija
Nepoznato	Eritem
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Osjećaj pečenja, umor
Manje često	Astenija, nelagoda i bol u prsištu, malaksalost

\*Zabilježeni su slučajevi napadaja u osoba koji su uzimali antikonvulzivnu terapiju ili s poviješću epilepsije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### 4.9 Predoziranje

Kada se koristi prema uputi, simptomi predoziranja nikotinom se mogu javiti u bolesnika koji su prije početka liječenja uzimali niske doze nikotina ili su istodobno koristili druge izvore nikotina.

Simptomi predoziranja su isti kao i simptomi akutnog trovanja nikotinom i uključuju mučninu, povraćanje, pojačano lučenje sline, bol u trbuhu, proljev, znojenje, glavobolju, omaglicu, poremećaj sluha i izrazitu slabost. Pri visokim dozama, ovi simptomi mogu biti praćeni padom krvnog tlaka, slabim i nepravilnim otkucajima srca, otežanim disanjem, prostracijom, iscrpljenošću, kolapsom cirkulacije i općim konvulzijama.

#### Pedijatrijska populacija

Doze nikotina koju podnose odrasli pušači tijekom liječenja mogu izazvati teške simptome trovanja u djece i mogu završiti smrću. Sumnju na trovanje nikotinom u djeteta treba smatrati hitnim medicinskim slučajem te odmah liječiti.

*Liječenje predoziranja:* primjenu nikotina treba odmah prekinuti i bolesnika treba liječiti simptomatski. Ako se proguta prekomjerna količina nikotina, primjena medicinskog ugljena će smanjiti gastrointestinalnu apsorpciju nikotina.

Smatra se da je akutna minimalna letalna peroralna doza nikotina u ljudi 40 do 60 mg.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu.

ATK oznaka: N07B A01

Nikotin je agonist nikotinskih receptora perifernog i središnjeg živčanog sustava i posjeduje naglašene učinke na središnji živčani sustav, srce i krvožilni sustav.

Nagli prekid uzimanja duhanskih proizvoda nakon dugotrajne redovite uporabe dovodi do karakterističnog sindroma sustezanja uključujući žudnju (nagonsku potrebu za pušenjem).

Klinička ispitivanja su pokazala da nadomjesni preparati nikotina mogu pomoći pušačima pri prestanku pušenja tako da podižu razinu nikotina u krvi i ublažuju simptome sustezanja.

### Olakšavanje nagonske potrebe za pušenjem

U usporedbi s ljekovitom gumom za žvakanje ili pastilom koja sadržava nikotin, apsorpcija nikotina iz spreja je brža (dio 5.2). U otvorenom, križnom (crossover) ispitivanju nagonske potrebe za pušenjem jednom dozom nikotina na 200 zdravih pušača, uočeno je da su dva potiska spreja od 1 mg smanjila potrebu za pušenjem značajno više nego pastila od 4 mg nikotina, počevši 60 sekundi nakon primjene, a razlika djelovanja dvaju farmaceutskih oblika je promatrana tijekom 10 minuta nakon primjene.

U drugom otvorenom, križnom (crossover) ispitivanju jednom dozom nagonske potrebe za pušenjem na 61 zdravom pušaču primijećeno je da su 2 potiska spreja od 1 mg smanjila potrebu za pušenjem znatno više od referentnog lijeka, počevši 30 sekundi nakon primjene u ispitivane populacije, uključujući i podskupinu ispitanika koji su svoju potrebu za pušenjem ocijenili kao snažnom. Dodatno, 53/58 (91%) i 45/58 (78%) ispitanika je postiglo 25%, odnosno 50% smanjenje potrebe za pušenjem tijekom perioda ispitivanja (tj. 2h).

### Prestanak pušenja

Provedena su dva placebo kontrolirana ispitivanja djelotvornosti. U prvom ispitivanju, 83/318 (26,1%) ispitanika koji su koristili sprej za usnu sluznicu uspjeli su prestati pušiti u 6. tjednu u usporedbi s 26/161 (16,1%) u placebo skupini. U 24. i 52. tjednu u skupini sa sprejom za usnu sluznicu 50/318 (15,7%), odnosno 44/318 (13,8%) ispitanika je uspjelo prestati pušiti i 11/161 (6,8%), odnosno 9/161 (5,6%) u grupi koja je primala placebo.

U drugom ispitivanju, 30/597 (5,0%) ispitanika u skupini koja je dobivala sprej za usnu sluznicu je prestalo pušiti u šestom tjednu, u usporedbi s 15/601 (2,5%) u placebo skupini.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Pokazano je da različite formulacije imaju značajan utjecaj na brzinu i opseg apsorpcije.

Farmakokinetika spreja za usnu sluznicu ispitivana je u 4 klinička ispitivanja koja su uključivale 141 ispitanika.

### Apsorpcija

Maksimalna koncentracija od 5,3 ng/mL dosegnuta je unutar 13 minuta nakon primjene doze od 2 mg. Usporedba AUC tijekom prvih 10 minuta nakon primjene procjenjuje da doza spreja za usnu sluznicu od 1 i 2 mg prelazi dozu nikotinske gume za žvakanje i dozu nikotinske pastile od 4 mg (0,48 and 0,64 h\*ng/mL, naspram 0,33 i 0,33 h\*ng/mL).

Procjene  $AUC_{\infty}$  pokazuju da je bioraspodivnost nikotina primjenjenog u obliku spreja za usnu sluznicu slična kao za nikotinsku gumu za žvakanje ili za pastila. Izmjereni  $AUC_{\infty}$  spreja za usnu sluznicu u dozi od 2 mg je 14,0 h\*ng/mL u usporedbi s 23,0 h\*ng/mL za nikotinsku gumu za žvakanje u dozi od 4 mg te 26,7 h\*ng/mL za nikotinsku pastilu u dozi od 4 mg.

Prosječna koncentracija nikotina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignuta nakon primjene maksimalne doze (tj. 2 potiska spreja od 1 mg svakih 30 minuta) je reda veličine oko 28,8 ng/mL, u

usporedbi s 23,3 ng/mL za nikotinsku gumu za žvakanje od 4 mg (1 ljekovita guma za žvakanje u jednom satu) i 25,5 ng/mL za nikotinsku pastilu od 4 mg (1 pastila u jednom satu).

#### Distribucija

Volumen raspodjele nakon intravenske primjene nikotina je između 2 do 3 l/kg.

Vežanje nikotina na proteine plazme je manje od 5%. Zbog toga se ne očekuju značajni učinci na farmakokinetiku nikotina uzrokovani promjenama vežanja nikotina pri istovremenoj primjeni lijekova ili promjenom u proteinima plazme zbog stanja bolesti.

#### Biotransformacija

Jetra je glavni organ koji uklanja nikotin, premda se nikotin također metabolizira u bubregu i plućima. Pronađeno je više od 20 metabolita za koje se sve smatra da su manje aktivni od ishodišnog spoja.

Primarni metabolit nikotina u plazmi kotinin ima poluvijek od 15 do 20 sati a koncentracije su mu za 10 puta više od nikotina.

#### Eliminacija

Prosječni klirens nikotina u plazmi je 70 L/sat, a poluvijek je 2-3 sata.

Primarni metaboliti u urinu su kotinin (12% doze) i trans-3-hidroksi-kotinin (37% doze). Oko 10% nikotina se izlučuje nepromjenjeno u urinu. Čak 30% nikotina se može izlučiti nepromjenjeno u urinu pri visokom protoku i zakiseljavanju urina ispod pH 5.

#### Linearnost/nelinearnost

Pokazano je sasvim malo odstupanje od linearnosti doze  $AUC_{\infty}$  i  $C_{max}$  pri primjeni jednokratne doze od 1, 2, 3 i 4 potiska spreja za usnu sluznicu koji isporučuje 1 mg po potisku.

#### Oštećenje bubrega

Progresivno oštećenje bubrega povezano je s padom ukupnog klirensa nikotina. Klirens nikotina je u prosjeku snižen za 50% u osoba s teškim oštećenjem bubrega. Povišene razine nikotina zapažene su u pušača na hemodijalizi.

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetika nikotina nije bila promijenjena u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost 5), ali se smanjila za 40-50% u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost 7). Nema dostupnih podataka za osobe sa Child-Pugh vrijednost > 7.

#### Starije osobe

U zdravih starijih osoba ukupni klirens nikotina je bio blago snižen, a dozu zbog toga nije trebalo prilagođavati.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

In vitro ispitivanja genotoksičnosti nikotina pokazala su pretežno negativne rezultate. Postoje neki dvosmisleni rezultati prilikom testiranja pri visokim koncentracijama nikotina.

In vivo testovi genotoksičnosti su bili negativni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da izloženost nikotinu dovodi to snižavanja porođajne težine, smanjenja veličine legla i smanjenog preživljavanja potomstva.

Rezultati testova kancerogenosti nisu pokazali niti jedan jasni dokaz tumorogenog učinka nikotina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**



## 6.1 Popis pomoćnih tvari

propilenglikol (E1520)  
etanol, bezvodni  
trometamol  
poloksamer 407  
glicerol (E422)  
natrijev hidrogenkarbonat  
levomentol  
aroma (crvenog) šumskog voća  
aroma s učinkom hlađenja  
sukraloza  
acesulfamkalij  
butilirani hidroksitoluen (E321)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda, pročišćena

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

13,2 ml otopine u plastičnoj (PET) bočici. Jedna bočica sadrži 150 potisaka spreja od 1 mg. Bočice se nalaze u dozatoru s mehaničkom pumpicom za raspršivanje i potisnikom. Dozator sadrži sigurnosni mehanizam za djecu.

Veličine pakiranja  
1x1 dozator, 2x1 dozator.

1x1 dozator + čip za komunikaciju s bliskim poljem (NFC),  
2x1 dozator + NFC: Uključuje NFC čip za komunikaciju s bliskim poljem ispod stražnje naljepnice dozatora kako bi se omogućilo povezivanje s aplikacijom za pametni telefon.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine i vrste pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Preostali nikotin u bočici spreja može imati štetne učinka ako dođe u vodeni okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

McNeil AB  
Box 941  
SE-251 09 Helsingborg  
Švedska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-032686408

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

19. ožujka 2020./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. siječnja 2024.