

22. november 2007

PRODUKTRESUMÉ

for

Nicorette Microtab Lemon, resoribletter, sublinguale

0. D.SP.NR.
06121

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Nicorette Microtab Lemon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 resoriblet indeholder nicotinbitartratdihydrat svarende til 2,0 mg eller 4,0 mg nicotin pr. tablet.

Hjælpestoffer: Aspartam (E951) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Resoribletter, sublinguale.

Resoribletterne er hvide til råhvide, flade, runde, med skråkant, og præget på den ene side med henholdsvis "N2" og "N4".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Behandling af tobaksafhængighed gennem lindring af nicotintrang og abstinenssymptomer. Derved lettes tobaksafvænningen hos rygere

- der er motiverede for at stoppe med at ryge.
- der midlertidigt må afstå fra at ryge.
- der ikke kan eller ikke ønsker at stoppe med at ryge, men som ønsker at reducere rygningen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Resoribletten placeres under tungen, hvor den langsomt opløses (omkring 30 min).

Voksne:

Den initiale dosis bør individualiseres på basis af patientens nicotinafhængighed. Patienter, der kun er lidt afhængige, bør anvende 1 stk. 2 mg resoriblet per time. Meget afhængige rygere (Fagerströms test for nicotinafhængighed (FTND) ≥ 6 eller > 20 cigaretter om dagen) eller patienter, hvor det ikke er lykkedes at stoppe med at ryge ved hjælp af 2 mg resoribletter, bør anvende 2 stk. 2 mg eller 1 stk. 4 mg resoriblet per time.

Initialt bør én 2 mg eller 4 mg resoriblet anvendes hver 1-2 timer; 8-12 resoribletter per dag bør normalt være tilstrækkelig. Der bør ikke anvendes mere end 40 resoribletter á 2 mg eller 20 resoribletter á 4 mg pr. dag.

Anvendelse af Nicorette resoribletter længere end et år anbefales generelt ikke. Enkelte kan have behov for længere behandling for at undgå at begynde med at ryge igen. Eventuelle overskydende resoribletter bør beholdes, idet rygetrangen pludseligt kan opstå.

Råd og vejledning forbedrer normalt succesraten for rygeophør.

Anvendelse i forbindelse med rygestop

Patienten bør opfordres til at holde helt op med at ryge, når behandling igangsættes.

Behandlingsvarigheden er individuel, men det er vigtigt, at Nicorette Microtab Lemon resoribletter anvendes i mindst 3 måneder med fuld dosis, før forbruget langsomt nedtrappes. Behandlingen bør afsluttes, når forbruget er nedsat til 1-2 resoribletter om dagen, som regel efter 6 måneder.

Anvendelse i forbindelse med rygereduktion

Nicorette resoribletter anvendes ved rygetrang for at forlænge de røgfri intervaller så meget som muligt og dermed reducere det daglige cigaretforbrug. Der bør anvendes et tilstrækkeligt antal resoribletter, dog højst hhv. 40 resoribletter á 2 mg eller 20 resoribletter á 4 mg per dag. I indlægssedlen opfordres patienten til at søge faglig rådgivning, hvis det daglige cigaretforbrug ikke er reduceret efter 6 måneder.

Rygeophør bør forsøges, så snart patienten er klar til det, dog ikke senere end efter 6 måneders behandling. I indlægssedlen opfordres patienten til at søge faglig rådgivning, hvis det ikke er muligt at foretage et seriøst forsøg på rygeophør inden for 9 måneder efter påbegyndt behandling.

Anvend resoribletten i rygefri perioder eller i situationer, hvor der er et ønske om at undgå rygning (f.eks. i rygefri områder), og der er en rygetrang.

Ældre

Ingen dosisjustering.

Børn

Nicorette bør ikke anvendes til børn under 15 år pga. utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for nicotin eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Afhængige rygere med nyligt hjerteinfarkt, ustabil eller forværret angina, inklusive Prinzmetals angina, alvorlige arytmier, ukontrolleret hypertension eller nylig apopleksi bør tilskyndes til rygestop ved hjælp af ikke-farmakologisk behandling (f.eks. rådgivning). Hvis dette mislykkes, kan behandling med Nicorette overvejes, men sikkerhedsdata for denne patientgruppe er begrænset, og behandlingen bør kun påbegyndes under nøje medicinsk kontrol.

Nicorette bør anvendes med forsigtighed hos patienter med:

- alvorlig hypertension, stabil angina pectoris, hjerteinsufficiens.
- cerebrovaskulær lidelse.
- okklusiv perifer arteriel sygdom.
- nylig koronar bypassoperation og angioplastik.
- diabetes mellitus, pga. øget subkutan absorption af insulin ved tobaksafvænnning.
- ukontrolleret hypertyreose.
- fæokromocytom.
- moderat til alvorligt nedsat leverfunktion.
- alvorligt nedsat nyrefunktion.
- aktivt ulcus duodeni eller ventriculi.

Nogle patienter vil fortsætte med Nicorette ud over den anbefalede behandlingsperiode. Den potentielle risiko ved langtidsbrug er dog langt mindre end risikoen ved igen at begynde at ryge.

Sunket nicotin kan forværre symptomerne hos patienter, som lider af øsofagit, oral eller faryngeal inflammation, gastrit eller ulcus.

Nicorette Microtab Lemon indeholder aspartam (E951) som er en fenyalaninkilde. Nicorette Microtab Lemon kan derfor være skadelig for patienter med fenyلكetonuri (PKU, Føllings sygdom).

Særlige advarsler omkring børn

Nicotindoser, som en voksen ryger kan tolerere, kan forårsage forgiftningssymptomer eller være dødelig hos små børn.

Patienter bør advares herom og informeres om at opbevare resoribletterne utilgængeligt for børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rygning (men ikke nicotin) er forbundet med en forøgelse i CYP1A2 aktiviteten. Efter rygeophør kan der forekomme en nedsat clearance af substrater for dette enzym. Dette kan føre til forhøjede plasmaniveauer af potentiel klinisk betydning for visse lægemidler med smalt terapeutisk vindue, f.eks. theophyllin, clozapin og ropinirol.

Plasmakoncentrationen af andre lægemidler, som delvist metaboliseres af CYP1A2, f.eks. flecainid, pentazosin, imipramin, olanzapin, clomipramin og fluvoxamin kan ligeledes øges ved rygeophør, selv om der savnes understøttende data, og den kliniske betydning er ukendt.

4.6 **Graviditet og amning**

Rygning kan skade fostret/det nyfødte barn alvorligt og bør stoppes. Gravide eller ammende rygere bør informeres om kun at anvende Nicorette efter vejledning fra sundhedspersonale. Risikoen for fostret/det nyfødte barn ved at anvende Nicorette er ikke fuldstændigt kendt.

Graviditet

Gravide rygere bør altid rådes til at holde op med at ryge uden brug af nicotinsubstitutionsbehandling. Fordelen ved anvendelse af nicotinsubstitutionspræparater hos gravide, som ikke kan afstå fra at ryge uden at anvende substitutionsbehandling, vejer væsentligt tungere end risikoen ved fortsat rygning.

Nicotin passerer placenta og påvirker fostrets/det nyfødte barns hjertefrekvens og respiration.

Amning

Nicotin passerer over i modermælk i mængder, som kan påvirke barnet, selv ved terapeutiske doser. Nicorette bør derfor undgås under amning. Hvis dette ikke er muligt, må risikoen ved behandling med Nicorette i ammeperioden afvejes over for risikoen ved fortsat rygning. For at reducere mængden af nicotin barnet udsættes for bør resoribletten anvendes umiddelbart efter amning.

4.7 **Virksomheder på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nicorette påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 **Bivirkninger**

Nicorette kan forårsage bivirkninger, som svarer til dem, der er forbundet med optagelse af nicotin indgivet via andre administrationsveje. Bivirkningerne er hovedsagelig dosisafhængige.

Der kan opleves irritation i munden og svælget i de første dage af behandlingen, hvorefter de fleste patienter har vænnet sig til følelsen.

De fleste af de bivirkninger, der er rapporteret af patienter forekommer i løbet af de første 3-4 uger efter påbegyndt behandling.

Nogle symptomer, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og søvnforstyrrelser kan være relateret til rygeophøret (abstinenssymptomer).

En øget frekvens af after kan forekomme efter rygeophør. Årsagssammenhængen er ikke afklaret.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

<i>Hjerte</i>	
Ikke almindelig	Palpitationer
Meget sjælden	Arterieflimren
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Almindelig	Hoste, rinit
<i>Mave-tarmkanalen</i>	
Almindelig	Gastrointestinale gener, kvalme, dyspepsi, hikke
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig	Ømhed i mund og hals, mundtørhed, brændende fornemmelse i munden
<i>Immunsystemet</i>	
Sjælden	Allergisk reaktion inklusive angioødem
<i>Psykiske lidelser</i>	
Almindelig	Søvnløshed

4.9 **Overdosering**

Overdreven brug af nicotin enten fra rygeafvænnings- og/eller fra rygning kan forårsage symptomer på overdosering.

Nicotindoser, som kan tåles af voksne rygere under behandling, kan forårsage alvorlige forgiftningssymptomer hos mindreårige børn og kan få dødelig udgang.

Symptomer

Symptomer på overdosering er de samme som ved akut nicotinforgiftning dvs. kvalme, spytflåd, mavesmerter, diaré, svedudbrud, hovedpine, svimmelhed, høreforstyrrelser og svækkelse. Ved høje doser kan disse symptomer efterfølges af hypotension, symptomer fra hjertet i form af svag og uregelmæssig puls, takykardi og arytmier samt dyspnø, kredsløbskollaps og krampeanfald.

Behandling

Symptomatisk. Aktivt kul og ventrikelskyllning så hurtigt som muligt (inden for 1 time efter indtagelse) bør overvejes.

4.10 **Udlevering**

HF

5. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

5.0 **Terapeutisk klassifikation**

N 07 BA 01 - midler mod nicotinafhængighed.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Efter daglig anvendelse i en længere periode fører pludselig ophør af tobaksprodukter til 4 eller flere af følgende karakteristiske abstinenssymptomer: dysfori eller nedsat sindsstemning; søvnløshed; irritabilitet; frustration eller vrede; angst; koncentrationsvanskelighed; rastløshed eller utålmodighed; nedsat hjerterytme; og øget appetit eller vægtøgning. Nicotintrang, som er anerkendt som et klinisk relevant symptom, er ligeledes et vigtigt element i nicotinafvænnning.

Kliniske studier har vist at rygeafvænningsprodukter kan hjælpe rygere med at afholde sig fra rygning ved at erstatte nicotin fra tobaksrygning, og dermed mindske de fysiske abstinenser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mængden af nicotin som optages fra Nicorette resoribletten afhænger af mængden af nicotin, der frigives i mundhulen, og mængden heraf der synkes igennem svælget. Hovedparten af nicotinen der frigives fra resoribletten optages fra mundslimhinden. Den absolutte biotilgængelighed af nicotin efter sublingual administration af resoribletten er tilnærmelsesvis 50%. Den systemiske biotilgængelighed af nicotinen, der synkes igennem svælget er lav på grund af første-passage elimination. De høje og hurtigt stigende nicotinkoncentrationer, der ses efter rygning opnås sjældent efter behandling med Nicorette resoribletter.

En steady state-koncentration i størrelsesordenen af 10 ng/ml nicotin i plasma opnås efter 10 gange 1 resoribletter per time. Efter *ad libitum* anvendelse er plasmakoncentrationen af nicotin omkring 8 ng/ml, hvilket er tilnærmelsesvis halvdelen af nicotinniveauet som opnås af lav til middelafhængige rygere.

Der er en mindre afvigelse i dosislineariteten af AUC_{inf} og C_{max} , når enkeltdoser af 1, 2 og 3 resoribletter gives. Afvigelsen kan forklares ved en større fraktion af de højere doser synkes, og dermed undergå første-passage elimination.

Distributionsvolumen efter i.v. administration af nicotin er omkring 2-3 l/kg. Plasmaproteinbindingen af nicotin er mindre end 5%. Ændringer i plasmaproteinbindingen af nicotin ved samtidig brug af andre lægemidler eller forandringer af plasmaproteiner på grund af sygdom forventes ikke at have en signifikant effekt på nicotinkinetikken.

Nicotin metaboliseres hovedsageligt i leveren. Den gennemsnitlige plasmaclearance er omkring 70 l/time og halveringstiden er tilnærmelsesvis 2 timer. Nicotin metaboliseres ligeledes i nyrer og lunger. Flere end 20 nicotinmetabolitter er identificeret som alle menes at være mindre aktive end nicotin.

Den primære metabolit af nicotin i plasma, kotinin, har en halveringstid på 15-20 timer og 10 gange højere plasmakoncentrationer end nicotin.

De primære metabolitter udskilt i urin er kotinin (15% af dosis) og *trans*-3- hydroxy-kotinin. Omtrent 10% af nicotinen udskilles uomdannet i urinen. Op til 30% af nicotinen kan udskilles uomdannet i urinen ved øget diurese og sur diurese (pH under 5).

Ældre:

Der har været vist en mindre total clearance af nicotin hos raske ældre, hvilket dog ikke nødvendiggør dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion:

Alvorlig progredierende nedsat nyrefunktion er associeret med en reduceret total clearance af nicotin. Nicotinclearancen var i gennemsnit reduceret med 50% hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion. Der er set forhøjede nicotinniveauer hos hæmodialysepatienter der ryger.

Nedsat leverfunktion:

Farmakokinetikken af nicotin er upåvirket i cirrosepatienter med mild nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5) og reduceret med 40-50% i cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7). Der foreligger ingen information om patienter med Child-Pugh score >7.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der foreligger ingen prækliniske sikkerhedsdata for Nicorette, resoribletter.

Der foreligger intet klart bevis for at nicotin skulle være genotoksisk eller mutagent. Den velanerkendte carcinogenicitet af tobaksrygning skyldes hovedsagelig stoffer, som opstår i forbindelse med pyrolysen af tobak. Dette sker ikke i Nicorette, resoribletter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Methylcellulose
Silicifieret cellulose, mikrokrySTALLINSK (indeholder ca. 2% silica, kolloid)
Magnesiumstearat
Lemonaroma (indeholder maltodextrin)
Aspartam (E951)
Aroma (indeholder maltodextrin)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister.

Pakningsstørrelser:

Boks af karton med 20, 30, 90, 100 eller 150 resoribletter. Et etui til blisterkort kan være vedlagt. Resoribletterne er pakket i børnesikret aluminium/aluminium blisterkort med 10 resoribletter per blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

McNeil Denmark ApS

Bregnerødvej 133

3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 38984

4 mg: 38985

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

9. marts 1984

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-