

6. januar 2011

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Nicorette QuickMist, mundhulespray, opløsning

**0. D.SP.NR.**  
06121

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Nicorette QuickMist

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
0,07 ml indeholder 1 mg nicotin. Dette svarer til 1 mg nicotin/spray.

Hjælpestof: ethanol  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Mundhulespray, opløsning.

En klar til svagt opaliserende, farveløs til lysegul opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Behandling af tobaksafhængighed gennem lindring af nicotintrang og abstinenssymptomer.  
Derved lettes rygeophør hos rygere, der er motiverede til at holde op.

Råd og vejledning forbedrer normalt succesraten for rygeophør.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**  
*Brugsanvisning*

Peg med spraydysen så tæt som muligt på den åbne mund efter ladning af pumpen. Tryk øverst på dispenseren, så der frigives ét pust (1 spraydosis) ind i munden. Undgå at ramme læberne. Inhaler ikke, mens sprayen bruges, så det undgås, at der kommer spray i luftvejene. Lad være med at synke i et par sekunder efter brug af sprayen, så opnås det bedste resultat.

Spis og drik ikke, mens mundhulesprayen anvendes.

Patienten bør holde helt op med at ryge under behandlingen med Nicorette QuickMist.

#### *Voksne*

Nedenstående oversigt viser det anbefalede brugsskema for mundhulesprayen ved fuld behandling (Trin I) og under nedtrapning (Trin II og Trin III). Der kan bruges op til 4 pust i timen. Brug ikke mere end 2 pust pr. dosering og brug ikke mere end 64 pust (4 pust i timen i løbet af 16 timer) i døgnet.

#### **Trin I: Uge 1-6**

Brug 1 eller 2 pust, når der normalt ville være røget en cigaret, eller hvis der opstår trang. Brug endnu et pust, hvis trangen ikke er forsvundet inden for få minutter efter det første pust. Hvis der er brug for 2 pust, kan de efterfølgende doser tilføres som 2 pust i træk.

De fleste rygere vil have behov for 1-2 pust hver halve til hele time.

#### **Trin II: Uge 7-9**

Start med at nedsætte antal pust pr. dag. I slutningen af uge 9 bør man kun bruge HALVDELEN af det antal pust, der i Trin I blev brugt i gennemsnit pr. dag.

#### **Trin III: Uge 10-12**

Fortsæt med at nedsætte antal pust pr. dag, så der i uge 12 ikke bruges mere end 4 pust om dagen. Anvendelsen af mundhulespray bør ophøre, når forbruget er nedsat til 2-4 pust pr. dag.

Et eksempel: Hvis der normalt ryges 15 cigaretter om dagen i gennemsnit, skal der bruges 1-2 pust mindst 15 gange i løbet af dagen.

For at forblive røgfri efter Trin III kan man fortsætte med at bruge sprayen i situationer, hvor der er kraftig trang til at ryge. Der kan bruges et pust i situationer med rygetrang og endnu et pust, hvis det første ikke hjælper inden for få minutter. I denne periode bør der ikke anvendes mere end 4 pust om dagen.

Det anbefales generelt ikke at bruge mundhulesprayen regelmæssigt ud over 6 måneder. Nogle eksrygere kan have brug for behandling med mundhulesprayen i længere tid for at undgå tilbagefald. Eventuel resterende mundhulespray bør gemmes til brug i tilfælde af pludselig opstået trang.

#### *Børn og unge*

Nicorette QuickMist bør ikke anvendes til personer under 18 år uden lægens anvisning. Der er ingen erfaring med behandling af unge under 18 år med Nicorette QuickMist.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nicorette QuickMist bør ikke anvendes af ikke-rygere.

*Afhængige rygere med nylig myokardieinfarkt, ustabil eller aggraverende angina (herunder Prinzmetals angina), svære hjertearytmier, ukontrolleret hypertension eller nylig hjerneblødning* skal opfordres til rygestop med anvendelse af ikke-farmakologiske midler (fx rådgivning). Hvis dette ikke hjælper, kan det overvejes at anvende mundhulesprayen, men da data vedrørende sikkerheden i denne patientgruppe er begrænsede, bør dette kun ske under nøje opsyn af en læge.

*Diabetes mellitus.* Patienter med diabetes mellitus skal tilrådes at kontrollere deres blodsukkerniveauer nøjere end ellers, når behandling med et nicotinerstatningsprodukt iværksættes, da katekolaminer, som frigives af nicotin, kan påvirke metabolismen af kulhydrater.

*Allergiske reaktioner:* Disponering for angioødem og urticaria.

En læge bør udføre en vurdering af risikoen kontra fordelene for patienter med følgende tilstande:

- *Nedsat nyre- og leverfunktion:* Anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion og/eller svær nedsat nyrefunktion, da clearance af nicotin eller dets metabolitter kan være nedsat med mulighed for øgede bivirkninger.
- *Fæokromocytom og ukontrolleret hyperthyreoidisme:* Anvendes med forsigtighed til patienter med ukontrolleret hyperthyreoidisme eller fæokromocytom, da nicotin medfører frigivelse af katekolaminer.
- *Mave-tarmsygdom:* Slugt nicotin kan forværre symptomerne hos patienter, der lider af øsofagitis, gastrisk eller peptisk ulcus, og orale nicotinerstatningsprodukter skal anvendes med forsigtighed i forbindelse med disse tilstande.

*Risiko for mindre børn:* Doser af nicotin, der tåles af voksne og unge rygere, kan hos mindre børn give kraftig toksicitet, som kan være dødelig. Produkter, der indeholder nicotin, bør ikke efterlades, hvor de ved en fejl kan blive brugt, håndteret eller indtaget af børn (se pkt. 4.9 Overdosering).

*Overført afhængighed:* Overført afhængighed kan opstå, men er både mindre skadelig og nemmere at bryde end tobaksafhængighed.

*Rygestop:* Polycykliske aromatiske kulbrinter i tobaksrøg inducerer metabolismen hos præparater, der metaboliseres af CYP 1A2 (og muligvis af CYP 1A1). Når en ryger holder op med at ryge, kan dette medføre langsommere metabolisme og en efterfølgende stigning i niveauerne af sådanne præparater i blodet. Dette er af potentiel klinisk betydning for produkter med et smalt terapeutisk vindue, f.eks. theophyllin, tacrin, clozapin og ropinirol.

*Hjælpestoffer:* Mundhulesprayen indeholder små mængder ethanol (alkohol); under 100 mg pr. pust.

Der skal udvises forsigtighed for at ikke at ramme øjnene, når der sprayes med mundhulesprayen.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Plasmakoncentrationen af andre lægemidler, der delvis metaboliseres af CYP1A2, fx imipramin, olanzapin, clomipramin og fluvoxamin, kan også stige i forbindelse med rygestop. Der findes dog ingen data, der understøtter dette, og den mulige kliniske betydning af denne effekt på disse lægemidler kendes ikke.

Begrænsede data indikerer, at metabolismen af flecainid og pentazocin også kan induceres af rygning.

#### **4.6 Graviditet og amning**

##### *Graviditet*

Rygning under graviditet er forbundet med visse risici såsom forsinket intrauterin vækst, præmatur fødsel eller fosterdød. Rygestop er det mest effektive middel til forbedring af både den gravide rygers og barnets helbred. Jo tidligere, der opnås afholdenhed, desto bedre.

Nicotin passerer videre til fosteret og påvirker dets åndedrætsbevægelser og kredsløb. Virkningen på kredsløbet er dosisafhængig.

Den gravide ryger skal derfor altid rådes til at holde helt op med at ryge uden anvendelse af nicotinerstatningsprodukter. Risikoen ved fortsat rygning udgør en større risiko for fosteret end anvendelsen af nicotinerstatningsprodukter i et kontrolleret rygestopprogram. Rygestop med Nicorette Quickmist hos en stærkt afhængig gravid ryger bør kun initieres efter samråd med læge.

##### *Amning*

Nicotin passerer frit over i modermælken i mængder, som kan påvirke barnet, selv ved terapeutiske doser. Anvendelse af Nicorette QuickMist bør derfor undgås under amning. Såfremt rygestop ikke lykkes, bør ammende rygere kun anvende Nicorette QuickMist efter lægens anvisninger. Kvinden skal bruge produktet umiddelbart efter amningen.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

#### **4.8 Bivirkninger**

Rygere, der ophører med et regelmæssigt tobaksforbrug, kan forvente at opleve et relateret nicotinseponeringssyndrom, der omfatter mindst fire af følgende symptomer: dysfori eller nedtrykt sindstilstand, søvnforstyrrelser, irritabilitet, frustration eller vrede, angst, koncentrationsbesvær, uro eller utålmodighed, nedsat hjerterytme og øget appetit eller vægtstigning.

Nicotrang med lyst til at ryge er ligeledes anerkendt som et klinisk relevant symptom og endnu et vigtigt element i seponeringen af nicotin efter rygestop.

Nicorette QuickMist kan medføre bivirkninger, der svarer til de bivirkninger, der er forbundet med nicotin anvendt på andre måder. Disse bivirkninger er hovedsageligt dosisafhængige. Allergiske reaktioner såsom angioødem, urticaria eller anafylaksi kan opstå hos disponerede personer.

De fleste af de bivirkninger, der er indberettet af patienter, er opstået i den tidlige fase af behandlingen. I de første få dage kan der opleves irritation i mundhule og hals. De fleste patienter vænner sig dog til dette i takt med den fortsatte anvendelse.

En øget frekvens af mundsår kan forekomme efter rygeophør. Årsagssammenhængen er uklar.

Bivirkninger, der er indberettet i kliniske forsøg med mundhulesprayen, omfatter:

<b>Psykiske lidelser</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $<1/100$ )	Vrede <sup>1</sup> , angst <sup>1</sup> , søvnmangel <sup>1</sup> , rastløshed <sup>1</sup>
<b>Nervesystemet</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Dysgeusi, hovedpine.
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $<1/10$ )	Svimmelhed, paræstesi.
<b>Øjne</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $<1/100$ )	Øget tåreflåd, sløret syn.
<b>Hjerte</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $<1/10$ )	Hjertebanken.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Atrieflimren.
<b>Vaskulære sygdomme</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $<1/100$ )	Rødmen.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Hikke
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $<1/10$ )	Hoste
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $<1/100$ )	Næseflåd
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Dyspnø
<b>Mave-tarmkanalen</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Kvalme og opkastningssymptomer, dyspepsi.
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $<1/10$ )	Aftøs stomatitis <sup>1</sup> , gingival blødning <sup>1</sup>
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $<1/100$ )	Abdominalsmerte, flatulens.

<b>Hud og subkutane væv</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Tør hud, hyperhydrose, udslæt.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Urticaria
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Muskel- og ledsmerter
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Smerter i orale bløddele og paræstesi, stomatitis, spyttflåd, brænden på læberne, mundtørhed.
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Tandpine, faryngeal hypoæstesi.
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Ubehag i brystet, tørhed i halsen, spænding i halsen, brystmerter, træthed <sup>1</sup> , irritabilitet <sup>1</sup>
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Allergiske reaktioner, herunder angioødem og anafylaktisk reaktion.

<sup>1</sup> Symptomer, der vides at være forbundet med ophør af tobaksrygning og seponering af nicotin.

#### 4.9 Overdosering

Brugt efter anvisningerne, kan der opstå symptomer på overdosering af nicotin hos patienter, der har haft et lavt nicotinindtag før behandling, eller hvis anden nicotinkilde bruges samtidig.

Symptomerne på overdosering er de samme som ved akut nicotinforgiftning og omfatter kvalme, opkastning, øget spyttflåd, mavesmerter, diarré, svedudbrud, hovedpine, svimmelhed, høreforstyrrelser og udtalt svækkelse. Disse symptomer kan i forbindelse med høje doser følges af hypotension, svag og uregelmæssig puls, åndedrætsbesvær, prostration, kredsløbskollaps og generelle kramper.

Nicotindoser, som tåles af voksne rygere i behandling, kan hos mindre børn give kraftige symptomer på forgiftning og være dødelige. Mistanke om nicotinforgiftning hos et barn skal anses for at være et akut tilfælde og skal behandles med det samme.

*Behandling af overdosis:* Administration af nicotin skal stoppes øjeblikkeligt, og patienten skal behandles symptomatisk. Aktivt kul reducerer absorptionen af nicotin fra mave-tarmkanalen.

Den akutte minimum dødelige orale dosis nicotin for mennesker menes at være 40-60 mg

#### 4.10 Udlevering

HF

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 07 BA 01. Midler mod nicotinafhængighed.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Nicotin er en nicotinreceptoragonist i det perifere og centrale nervesystem, som har udprægede CNS og kardiovaskulære effekter.

Efter regelmæssig anvendelse i en længere periode fører pludselig ophør af brug af tobaksprodukter til et karakteristisk syndrom med abstinenssymptomer, der blandt andet omfatter rygetrang.

Kliniske studier har vist, at nikotinsubstitutionsprodukter kan hjælpe rygere med at afholde sig fra rygning ved at hæve nicotinniveauerne i blodet og lindre disse abstinenssymptomer.

I et enkeltdosis-studie med 31 raske rygere opnåede ca. 50 % af patienterne lindring af rygetrang (defineret som ingen eller meget lille trang til at ryge) indenfor 2 minutter efter administration af mundhulesprayen - efter et 8 timers nicotin-frit interval - og ca. 70 % opnåede lindring af rygetrangen indenfor 5 minutter. Det er ikke vist, at spray-formuleringens egenskaber gav nogen forskel med hensyn til rygereduktion eller rygestop. Der blev ikke udført sammenlignende studier med andre nikotinsubstitutionsprodukter.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nicotins farmakokinetik er blevet omfattende undersøgt, og det er konstateret, at variationer i tilførselsmåden har markante effekter på absorptionens hastighed og omfang. Mundhulesprayens farmakokinetik er blevet undersøgt i fire forsøg. Der deltog 141 forsøgspersoner i forsøgene.

#### *Absorption*

En maksimal koncentration på 5,3 ng/ml nås inden for 13 minutter efter indgift af en dosis på 2 mg. Ved sammenligning af AUC i de første 10 minutter efter indgift, overstiger estimerne for mundhulesprayen i en dosis på 1 mg og 2 mg estimerne for nicotintyggegummi og nicotinsugetabletter i doser på 4 mg (0,48 og 0,64 t\*ng/ml vs. 0,33 og 0,33 t\*ng/ml).

Estimerne af  $AUC_{\infty}$  viser, at biotilgængeligheden af nicotin, der indgives med mundhulespray, svarer til biotilgængeligheden af nicotintyggegummi eller nicotinsugetabletter.  $AUC_{\infty}$  for 2 mg fra mundhulesprayen var 14,0 t\*ng/ml sammenlignet med 23,0 t\*ng/ml og 26,7 t\*ng/ml for henholdsvis 4 mg nicotintyggegummi og 4 mg nicotinsugetablet.

De gennemsnitlige steady-state-koncentrationer af nicotin i plasma efter indgift af maksimumdosis (dvs. 2 pust á 1 mg med mundhulesprayen hver halve time) er (i rækkefølge efter størrelse) cirka 28,8 ng/ml sammenlignet med 23,3 ng/ml for 4 mg nicotintyggegummi (1 tyggegummi hver time) og 25,5 ng/ml for 4 mg nicotinsugetablet (1 sugetablet hver time).

### ***Distribution***

Distributionsvolumen efter intravenøs indgift af nicotin er cirka 2 til 3 l/kg.

Plasmaproteinbinding af nicotin er mindre end 5 %. Ændringer i nicotinbinding som følge af samtidig anvendelse af andre lægemidler eller som følge af sygdomsrelaterede ændringer i plasmaproteiner forventes derfor ikke at have nogen signifikant effekt på nicotins farmakokinetik.

### ***Biotransformation***

Den primære elimination sker i leveren. Nyre og lunger metaboliserer dog også nicotin. Flere end 20 nicotinmetabolitter er identificeret, som alle menes at være mindre aktive end nicotin.

Hovedmetabolitten i plasma, cotinin, har en halveringstid på 15 til 20 timer og en plasmakoncentration, som er ca. 10 gange højere end nicotin.

### ***Udskillelse***

Den gennemsnitlige plasmaclearance af nicotin er 70 l/timen, og halveringstiden er 2-3 timer.

De primære metabolitter i urinen er cotinin (12 % af dosis) og trans-3-hydroxycotinin (37 % af dosis). Omkring 10 % af nicotinen udskilles uomdannet i urinen. Op til 30 % af nicotin kan udskilles uomdannet i urinen ved øget diurese og sur urin (pH under 5).

### ***Linearitet/non-linearitet***

Der er kun en lille afvigelse fra dosislinearitet af  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  hvilket ses, når der gives enkelte doser på 1, 2, 3 og 4 pust med 1 mg mundhulespray.

### ***Egenskaber hos bestemte patientgrupper***

#### ***Nedsat nyrefunktion***

Progressiv grad af nedsat nyrefunktion er forbundet med nedsat total clearance af nicotin. Nicotin clearance var reduceret med i gennemsnit 50 % hos personer med svært nedsat nyrefunktion. Forhøjede nicotinniveauer er set hos rygere i hæmodialysebehandling.

#### ***Nedsat leverfunktion***

Nicotins farmakokinetik er upåvirket hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5) og nedsat med 40-50 % hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7). Der er ingen tilgængelige oplysninger vedr. patienter med Child-Pugh score > 7.

Der er blevet påvist en mindre reduktion i total clearance af nicotin hos raske ældre brugere, men denne berettiger dog ikke dosisjustering

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

*In vitro*-tests af nicotins genotoksicitet har fortrinsvis givet negative resultater. Analyser af høje koncentrationer af nicotin har givet visse tvetydige resultater.

*In vivo*-tests af genotoksiciteten har været negative.

Dyreforsøg har vist, at eksponering for nicotin medfører nedsat fødselsvægt, nedsat kuldstorelse og nedsat overlevelse hos afkommet.

Resultaterne af karcinogenicitetsstudierne viste ingen tydelige tegn på en tumorigen effekt af nicotin.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Propylenglycol  
Ethanol, vandfri  
Trometamol  
Poloxamer 407  
Glycerol  
Natriumhydrogencarbonat  
Levomenthol  
Mint aroma  
Kølede aroma  
Sucralose  
Acesulfamkalium  
Saltsyre  
Vand, rensat

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

13,2 ml er påfyldt en PET-flaske. Én flaske indeholder 150 pust á 1 mg. Flasken er anbragt i en dispenser med en mekanisk spraypumpe. Dispenseren er børnesikret.

Pakningsstørrelser:

1x1 dispenser, 2x1 dispenser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
McNeil Denmark ApS  
Bregnerødvej 133  
3460 Birkerød
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
46319
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
4. november 2010
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
6. januar 2011