

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Nicorette QuickMist Cool Berry 1 mg/úða, munnholsúði, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Einn úði gefur 1 mg af nikótíni í 0,07 ml af lausn. 1 ml af lausn inniheldur 13,6 mg af nikótíni.

Hjálparefni með þekktu verkun:

Etanól 7,1 mg/úða

Própýlenglýkól 12 mg/úða

Bútýlhýdroxýtólúen 363 ng/úða

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Munnholsúði, lausn.

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus til gul lausn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Nicorette QuickMist Cool Berry er ætlað til meðferðar við tóbaksfíkn hjá fullorðnum með því að draga úr fráhrarfseinkennum vegna nikótíns, þ.m.t. nikótínþörf þegar reynt er að hætta að reykja eða draga úr reykningum áður en þeim er alveg hætt. Lokamarkmiðið er að hætta tóbaksnotkun endanlega. Helst á að nota Nicorette QuickMist Cool Berry samhliða atferlismeðferð ásamt stuðningi.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Atferlismeðferð með ráðgjöf og stuðningi eykur venjulega líkur á því að takist að hætta að reykja.

##### *Fullorðnir og aldraðir*

Nota má allt að 4 úða á klukkustund. Notið ekki fleiri en 2 úða við hverja skömmtun og ekki fleiri en 64 úða (4 úða á klukkustund á 16 klukkustundum) á sólarhring.

##### *Skyndileg stöðvun reykninga*

Fyrir reykningafólk sem vill og er tilbúið til að hætta reykningum strax.

Hætta skal reykningum alveg meðan á meðferð með Nicorette QuickMist Cool Berry stendur.

Yfirlitið hér að neðan sýnir ráðlagða áætlun fyrir notkun munnholsúðans við fulla meðferð (þrep I) og á meðan dregið er úr notkun hans (þrep II og þrep III).

**Prep I: 1.-6. vika**

Notaðu 1 eða 2 úða (úðaskammta), á þeim tíma sem þú ert vanur/vön að reykja sígarettu eða þegar reykingalöngun gerir vart við sig. Notaðu einn úða til viðbótar ef löngunin hverfur ekki innan nokkurra mínútna eftir fyrsta úðann. Ef þörf er fyrir 2 úða má nota 2 úða í röð þegar næstu skammtar eru notaðir. Flest reykingafólk hefur þörf fyrir 1-2 úða á hálftrar til einnar klukkustundar fresti.

**Prep II: 7.-9. vika**

Byrjaðu að draga úr daglegum úðafjölda. Í lok 9. viku á aðeins að nota HELMINGINN af meðalfjölda úða sem notaður var daglega á I. þrepi meðferðarinnar.

**Prep III: 10.-12. vika**

Haltu áfram að draga úr daglegum úðafjölda, þannig að þú notir ekki fleiri en 4 úða á dag í 12. viku. Hætta á notkun munnholsúðans, þegar úðafjöldinn er kominn niður í 2-4 úða á dag.

Dæmi: Ef venjulega eru reyktar 15 sígarettur á dag að meðaltali skal nota 1-2 úða að minnsta kosti 15 sinnum á dag.

Til þess að viðhalda reykbindindi eftir lok III. þreps má halda áfram að nota úðann við aðstæður sem kveikja mikla löngun til að reykja. Það má nota einn úða við aðstæður sem kalla fram reykingalöngun og einn úða til viðbótar ef sá fyrsti slær ekki á löngunina innan nokkurra mínútna. Á þessu tímabili á ekki að nota fleiri en 4 úða á dag.

*Hætt smám saman með því að draga úr reykingum jafnt og þétt*

Fyrir reykingafólk sem vill ekki eða er ekki tilbúið til að hætta skyndilega.

Munnholsúðinn er notaður á milli tímabila sem reykt er til þess að lengja reykleysistímabil og í þeim tilgangi að draga eins mikið úr reykingum og hægt er. Sjúklingurinn á að vera meðvitaður um að röng notkun úðans getur aukið aukaverkanir.

Einn skammtur (1-2 úðar) kemur í stað einnar sígarettu og gera skal tilraun til að hætta um leið og reykingamanninum finnst hann vera tilbúinn og ekki síðar en 12 vikum eftir að meðferð hefst. Ef ekki hefur tekist að draga úr notkun sígarettu eftir 6 vikna meðferð skal leita ráðgjafar hjá heilbrigðisstarfsmanni. Eftir að hætt er að reykja á að draga smám saman úr daglegum úðafjölda. Hætta á notkun munnholsúðans þegar úðafjöldinn er kominn niður í 2-4 úða á dag.

Ekki er mælt með reglulegri notkun munnholsúða lengur en 6 mánuði. Sumt fyrrverandi reykingafólk getur þurft á lengri meðferð með munnholsúða að halda til þess að koma í veg fyrir bakslag. Geyma á hugsanlegan afgang af munnholsúðanum til að grípa til ef skyndileg reykingalöngun gerir vart við sig.

**Börn**

Einstaklingar yngri en 18 ára eiga ekki að nota þetta lyf. Engin reynsla er af meðferð með þessu lyfi hjá einstaklingum yngri en 18 ára.

**Lyfjagjöf**

Eftir hleðslu úðadælnunnar er munnstykki skammtarans beint, eins nálægt og hægt er, að opnum munninum. Þrýsta skal ákveðið efst á skammtarann til þess að úða inn í munninn (1 úðaskammtur). Forðast skal að úða á varirnar. Forðast skal að anda að sér á meðan verið er að úða, til þess að úðinn berist ekki niður í öndunarveginn. Kyngið ekki í nokkrar sekúndur eftir notkun úðans, þannig næst bestur árangur.

Hvorki skal borða né drekka meðan á notkun munnholsúðans stendur.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir nikótíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Börn yngri en 18 ára.
- Einstaklingar sem hafa aldrei reykt.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þeir sem ekki reykja eiga ekki að nota þetta lyf.

Ávinningur þess að hætta reykingum vegur þyngra en áhættan við rétta notkun uppbótarmeðferðar með nikótíni.

Hæfur heilbrigðisstarfsmaður skal meta áhættu gegn ávinningi hjá sjúklingum með eftirfarandi sjúkdóma:

- *Hjarta- og æðasjúkdómar: Reykingafólk með nýlegt hjartadrep, óstöðuga eða versnandi hjartaöng (þ.m.t. Prinzmetal hjartaöng), alvarlegar hjartsláttartruflanir, og hefur nýlega fengið heilaslag og/eða er með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á* skal hvatt til að hætta að reykja án lyfjameðferðar (t.d. með ráðgjöf). Ef það tekst ekki má íhuga notkun munnholsúða en vegna þess að takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi öryggi þessa sjúklingahóps skal það aðeins gert undir nánu eftirliti læknis.
- *Sykursýki.* Sjúklingum með sykursýki skal ráðlagt að mæla blóðsykursgildin oftari en venjulega þegar reykingum er hætt og nikótínuppbótarmeðferð hefst, vegna þess að minnkun á losun katekólamína, fyrir áhrif nikótíns, getur haft áhrif á umbrot kolvetna.
- *Ofnæmisviðbrögð:* Tilhneiging til ofnæmisbjúgs og ofsakláða.
- *Skert lifrar- og nýrnastarfsemi:* Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi og/eða verulega skerta nýrnastarfsemi, vegna þess að dregið getur úr úthreinsun nikótíns og umbrotsefna þess með möguleika á auknum aukaverkunum.
- *Krómfíklaæxli og skjaldvakaóhóf sem ekki hefur náðst stjórn á:* Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með skjaldvakaóhóf sem ekki hefur náðst stjórn á eða krómfíklaæxli vegna þess að nikótín veldur losun katekólamína.
- *Sjúkdómar í meltingarvegi:* Nikótín getur valdið versnun einkenna hjá sjúklingum með bólgu í vélinda, sár í maga eða skeifugörn og því skal gæta varúðar við notkun nikótínuppbótarlyfja, þegar slíkir sjúkdómar eru til staðar.
- *Krampar:* Notist með varúð hjá einstaklingum sem fá meðferð með krampastillandi lyfjum eða með sögu um flogaveiki þar sem tilkynnt hefur verið um krampa við notkun nikótíns (sjá kafla 4.8).

#### Börn

*Hætta fyrir börn:* Nikótínskammtar, sem þolast af reykingamönnum, geta valdið alvarlegum eitrunareinkennum hjá börnum og verið banvænir. Vörur sem innihalda nikótín skal ekki geyma þar sem börn geta náð í þær eða tekið inn (sjá kafla 4.9 Ofskömmun).

*Yfirfærð ávanabinding:* Yfirfærð ávanabinding getur komið fyrir en er bæði minna skaðleg og auðveldari að yfirstíga en tóbaksfíkn.

*Reykbindindi:* Fjölhrlinglaga arómatísk kolvetnissambönd í tóbaksreyk virkja umbrot lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 1A2 (og hugsanlega CYP 1A1). Þegar reykingafólk hættir reykingum getur þetta haft í för með sér hægari umbrot og í framhaldi af því hækkun plasmagilda slíkra lyfja í blóði. Það getur hugsanlega haft klínísku þýðingu varðandi lyf með þröngt meðferðarbil, t.d. teófyllín,

takrín, clozapín og ropiníról. Plasmabættni annarra lyfja sem umbrotna að hluta til fyrir tilstilli CYP1A2 t.d. imipramín, olanzapín, clomipramín og flúvoxamín getur einnig aukist þegar reykingum er hætt, þó að niðurstöður sem staðfesta þetta liggja ekki fyrir og mögulegt klínískt mikilvægi þessara áhrifa af þessum lyfjum sé óþekkt. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að reykingar geti einnig örvað umbrot flekainíds og pentazósíns.

*Hjálparefni:* Lyfið inniheldur um 7 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum úða sem samsvarar 97 mg/ml. Magnið samsvarar allt að 2 ml af bjór eða 1 ml af léttvíni í einum úða. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum úða, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Lyfið inniheldur 12 mg af própýlenglýkóli í hverjum úða sem jafngildir 157 mg/ml. Þar sem Nicorette QuickMist Cool Berry inniheldur bútýlhýdroxýtólúen getur það valdið staðbundnum húðviðbrögðum (t.d. snertihúðbólgu) eða ertingu í auga og slímhúðum.

Gæta skal þess að úða ekki í augun þegar munnholsúðinn er notaður.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Mikilvægar klínískar milliverkanir milli nikótínuppbótarmeðferðar og annarra lyfja hafa ekki verið staðfestar með vissu. Hins vegar getur nikótín hugsanlega aukið blóðaflfræðileg áhrif adenósíns, þ.e. hækkað blóðþrýsting og hjartsláttartíðni og auk þess haft í för með sér aukin sársaukaviðbrögð (brjóstverki sem líkjast hjartaöng) sem orsakast af notkun adenósíns. Sjá kafla 4.4 fyrir frekari upplýsingar um breytingar á umbroti ákveðinna lyfja við reykbindindi.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaaldri/getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þó að aukaverkanir tóbaksreykinga á getnað og meðgöngu séu vel þekktar hjá mönnum eru áhrif meðferðar með nikótíni óþekkt. Því er ráðlegast fyrir konur sem fyrirhuga þungun, að reykja ekki og nota ekki nikótínuppbótarmeðferð, þrátt fyrir að enn sem komið er sé ekki talið að sérstakar ráðleggingar um þörf fyrir getnaðarvarnir hjá konum séu nauðsynlegar.

Þó að reykingar geti haft aukaverkanir á frjósemi hjá körlum, eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi um að sérstaklega sé þörf á notkun getnaðarvarna meðan á nikótínuppbótarmeðferð stendur hjá körlum.

##### Meðganga

Reykingar á meðgöngu tengjast ákveðinni hættu á vaxtarseinkun fósturs, fyrirburafæðingu eða fósturláti. Að hætta að reykja er áhrifaríkasta aðferðin til að bæta heilbrigði móður og barns. Því fyrr sem reykingum er hætt, því betra.

Nikótín berst til fóstursins og hefur áhrif á öndunarhreyfingar og blóðrás fóstursins. Áhrifin á blóðrásina eru skammtaháð.

Því skal þunguðum konum, sem reykja, ávallt ráðlagt að hætta reykingum án notkunar nikótínuppbótarlyfja. Hættan sem fylgir áframhaldandi reykingum getur verið meiri fyrir fósturið en notkun nikótínuppbótarmeðferðar undir eftirliti samkvæmt ákveðinni reykleysisáætlun. Þungaðar konur sem reykja eiga einungis að hefja reykleysismeðferð með þessu lyfi í samráði við lækni.

##### Brjóstgjöf

Nikótín berst auðveldlega í brjóstamjólk í magni sem getur haft áhrif á brjóstmylking, jafnvel við ráðlagða skammta. Því skal forðast notkun lyfsins þann tíma sem barn er haft á brjósti. Ef ekki tekst að hætta að reykja skulu konur með barn á brjósti einungis nota þetta lyf í samráði við lækni. Konur skulu nota lyfið um leið og brjóstgjöf er lokið og láta líða eins langan tíma og mögulegt er (mælt er með 2 klukkustundum) frá því að munnúðinn er notaður og fram að næstu brjóstgjöf.

## Frjósemi

Reykingar auka hættu á ófrjósemi hjá konum og körlum. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að nikótín getur haft neikvæð áhrif á gæði sæðis hjá körlum. Sýnt hefur verið fram á skert gæði sæðis og minni frjósemi hjá rottum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Þetta lyf hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Áhrif þess að hætta að reykja

Óhád því hvaða aðferð er notuð er fjöldi þekktra einkenna sem tengjast því að hætta reglulegri tóbaksnotkun. Þar með eru talin tilfinningaleg eða vitræn áhrif svo sem ónotakennd eða depurð, svefnleysi, skapstyggi, ergelsi eða reiði, kvíði, einbeitingarörðugleikar og eirðarleysi eða óþolinmæði. Einnig geta komið fram líkamleg áhrif svo sem hægari hjartsláttur, aukin matarlyst eða þyngdaraukning, sundl eða yfirliðstilfinning, hósti, hægðatregða, blæðing frá tannholdi eða munnangur eða nefkoksþólga. Auk þess getur nikótínlöngun leitt til mikillar reykingalöngunar, og það hefur klíníská þýðingu.

Þetta lyf getur haft í för með sér aukaverkanir sem svípar til þeirra sem tengjast nikótíni sem er gefið á annan hátt. Þessar aukaverkanir eru aðallega skammtaháðar. Ofnæmisviðbrögð eins og ofnæmisjúgur, ofsakláði eða bráðaofnæmi geta komið fram hjá næmum einstaklingum.

Staðbundnar aukaverkanir líkjast þeim sem koma fram við notkun annarra lyfjaforma til notkunar í munnholi. Á fyrstu dögnum getur komið fram erting í munnholi og hálsi og hiksti er sérstaklega algengur. Þessar aukaverkanir hverfa venjulega við áframhaldandi notkun.

Dagleg söfnun upplýsinga frá þátttakendum í rannsóknum sýnir að mjög algengar aukaverkanir sem tilkynntar voru komu fram á fyrstu 2-3 vikum meðferðar með munnholsúðanum og að eftir það dró úr þeim.

Aukaverkanir sem komið hafa fram með nikótínlyfjum sem notuð eru í munnhol í klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu eru tilgreindar hér að neðan. Tíðniflokkun aukaverkana sem komið hafa fram eftir markaðssetningu er metin samkvæmt tíðni í klínískum rannsóknum.

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<b>Líffærakerfi</b>	<b>Tilkynntar aukaverkanir</b>
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar	Ofnæmi
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisjúgur og bráðaofnæmisviðbrögð
<b>Geðræn vandamál</b>	
Sjaldgæfar	Óeðlilegar draumfarir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Bragðskynstruflun, náladofi
Tíðni ekki þekkt	Krampar*
<b>Augu</b>	
Tíðni ekki þekkt	Þokusýn, aukin taramyndun
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, hraðtaktur

<b>Líffærakerfi</b>	<b>Tilkynntar aukaverkanir</b>
Tíðni ekki þekkt	Gáttatif
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Andlitsroði, háþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög algengar	Hiksti, erting í hálsi
Algengar	Hósti
Sjaldgæfar	Berkjukrampi, nefrennsli, raddtruflun, mæði, nefstífla, verkur í munnkoki, hnerri, herpingur í hálsi
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Ógleði
Algengar	Kviðverkir, munnþurrkur, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur, aukin munnvatnsmyndun, munnbólga, uppköst
Sjaldgæfar	Ropi, blæðing úr tannholdi, tungubólga, blöðrumyndun á slímhúð í munni og flögnun, náladofi í munni
Mjög sjaldgæfar	Kyngingarerfiðleikar, minnkað snertiskyn í munni, kúgast
Tíðni ekki þekkt	Hálsþurrkur, meltingarónot, varaverkur
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Aukin svitamyndun, kláði, útbrot, ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	Hörundsroði
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Sviðatilfinning, þreyta
Sjaldgæfar	Þróttleysi, óþægindi fyrir brjósti og brjóstverkir, lasleiki

\* Tilkynnt hefur verið um krampa hjá einstaklingum sem fengu meðferð með krampastillandi lyfjum eða með sögu um flog.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

#### **4.9 Ofskömmun**

Við notkun samkvæmt leiðbeiningum geta komið fram einkenni ofskömmunar nikótíns hjá sjúklingum sem hafa notað lítið nikótín áður en meðferðin hófst eða ef nikótín á öðru formi er notað samhliða.

Einkenni ofskömmunar eru þau sömu og við bráða nikótíneitrun og eru m.a. ógleði, uppköst, aukin munnvatnsmyndun, kviðverkir, niðurgangur, aukin svitamyndun, höfuðverkur, sundl, truflun á heyrn og verulegur slappleiki. Í kjölfar þessara einkenna getur, við stóra skammta, komið fram lágþrýstingur, veikur eða óreglulegur hjartsláttur, öndunarörðugleikar, örmögnun, blóðrásarbilun og útbreiddir krampar.

#### Börn

Nikótínskammtar sem fullorðnir reykingamenn þola meðan á meðferð stendur geta valdið miklum eitrunareinkennum hjá börnum og geta verið banvænir. Ef grunur leikur á nikótíneitrun hjá barni skal líta á það sem bráðatilvik og hefja meðferð samstundis.

*Meðhöndlun við ofskömmun:* Hætta skal strax meðferð með nikótíni og veita sjúklingi meðferð miðað við einkenni. Ef óhóflegt magn af nikótíni hefur verið gleypst, draga virk lyfjakol úr frásogi nikótíns úr meltingarvegi.

Bráður, banvænn lágmarksskammtur nikótíns til inntöku hjá mönnum er talinn vera 40-60 mg.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn nikótínfíkn. ATC-flokkur: N07BA01.

Nikótín er nikótínviðtakaörvi í út- og miðtaugakerfinu og hefur greinileg áhrif á miðtaugakerfið og hjarta og æðakerfið.

Eftir reglubundna notkun í langan tíma leiðir skyndileg stöðvun notkunar tóbaksvara til dæmigerðs heilkennis með fráhrarfseinkennum, sem m.a. er reykjalöngun.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að nikótínuppbótarlyf geta hjálpað reykjafólki að halda reykbindindi, með því að hækka nikótínigildi í blóðinu og draga úr þessum fráhrarfseinkennum.

#### Dregið úr löngun

Samanborið við nikótínbyggigúmmí eða nikótínmunnsogstöflur er frásog nikótíns hraðara við notkun munnholsúða (kafla 5.2).

Í opinni víxlrannsókn með stökum skömmum til að meta löngun, sem tók til 200 heilbrigðra reykjamaða, kom í ljós að tveir 1 mg úðar drógu marktækt meira úr reykjalöngun en 4 mg nikótínmunnsogstafla, sem kom fram 60 sekúndum eftir gjöf og munurinn milli lyfjaformanna sást í 10 mínútur.

Í annari opinni víxlrannsókn með stökum skömmum til að meta löngun, sem tók til 61 heilbrigðs reykjamaðs, kom í ljós að tveir 1 mg úðar drógu marktækt meira úr reykjalöngun en viðmiðunarlyfið, sem kom fram 30 sekúndum eftir gjöf hjá rannsóknarþýðinu, þ.m.t. hjá undirhópnum sem í upphafi mat löngun sína til að reykja sem verulega. Auk þess náðu 53/58 (91%) einstaklinga 25% minnkun og 45/58 (78%) náðu 50% minnkun í reykjalöngun á rannsóknartímabilinu (þ.e. 2 klst.).

#### Reykjum hætt

Tvær virknirannsóknir með samanburði við lyfleysu hafa verið gerðar. Í fyrri rannsókninni náðu 83/318 (26,1%) þátttakendur sem notuðu munnholsúða að hætta reykjum eftir 6 vikur samanborið við 26/161 (16,1%) í lyfleysuhópnum. Eftir 24 og 52 vikur náðu 50/318 (15,7%) og 44/318 (13,8%) þátttakendur í hópnum sem notaði munnholsúða að hætta reykjum og í lyfleysuhópnum náðu 11/161 (6,8%) og 9/161 (5,6%) þátttakendur að hætta reykjum, tilgreint í sömu röð. Í síðari rannsókninni voru 30/597 (5,0%) þátttakendur sem notuðu munnholsúðann reyklausir eftir 6 vikur samanborið við 15/601 (2,5%) í lyfleysuhópnum.

### **5.2 Lyfjahvörf**

Sýnt hefur verið fram á að mismunandi tilfærslumáti hefur marktæk áhrif á hraða og magn frásogs. Fjórar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum munnholsúðans. Þátttakendur í rannsóknunum voru 141.

#### Frásog

Hámarksþéttni, sem er 5,3 ng./ml næst innan 13 mínútna frá gjöf eins 2 mg skammts. Við samanburð á AUC á fyrstu 10 mínútunum eftir gjöf eru áætlanir fyrir 1 mg og 2 mg stakan skammt hærri en fyrir 4 mg skammt af nikótínbyggigúmmí og nikótínmunnsogstöflum (0,48 og 0,64 klst.\*ng/ml samanborið við 0,33 og 0,33 klst.\*ng/ml).

Áætlað  $AUC_{\infty}$  sýnir að aðgengi nikótíns sem gefið er í munnholsúða svarar til aðgengis nikótínbyggigúmmís eða nikótínmunnsogstaflna.  $AUC_{\infty}$  fyrir 2 mg úr munnholsúða var 14,0 klst.\*ng/ml samanborið við 23,0 klst.\*ng/ml og 26,7 klst.\*ng/ml fyrir annars vegar 4 mg nikótínbyggigúmmí og hins vegar 4 mg nikótínmunnsogstöflu.

Meðalþéttni nikótíns við jafnvægi í plasma eftir gjöf hámarksskammts (þ.e. tveir 1 mg úðar af munnholsúða á hálf tíma fresti) er (talið upp eftir stærð) u.þ.b. 28,8 ng/ml samanborið við 23,3 ng/ml fyrir 4 mg nikótínbyggigúmmí (1 byggigúmmí á klukkustundar fresti) og 25,5 ng/ml fyrir 4 mg nikótínmunnsogstöflu (1 munnsogstafla á klukkustundar fresti).

### Dreifing

Dreifingarrúmmál eftir gjöf nikótíns í bláæð er u.þ.b. 2 til 3 l/kg.

Innan við 5% nikótíns eru próteinbundin í plasma. Því eru breytingar á nikótínbindingu vegna annarra lyfja sem notuð eru samtímis eða vegna breytinga á plasmapróteinum vegna sjúkdóma ekki talin hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf nikótíns.

### Umbrot

Brotthvarf er aðallega í lifur. Umbrot nikótíns fara þó einnig fram í nýrum og lungum. Greinst hafa fleiri en 20 umbrotsefni nikótíns sem öll eru talin minna virk en nikótín.

Helmingunartími helsta umbrotsefnisins í plasma, kótíníns, er 15-20 klst. og er þéttni þess u.þ.b. 10 sinnum hærra en þéttni nikótíns.

### Brotthvarf

Meðalplasmaúthreinsun nikótíns er 70 l/klst. og helmingunartíminn er 2-3 klst.

Aðalumbrotsefnið í þvagi er kótínín (12% af skammti) og trans-3-hýdroxý-kótínín (37% af skammti). Um það bil 10% af nikótíni skilst út óbreytt með þvagi. Allt að 30% af nikótíni getur skilist út óbreytt með þvagi þegar þvagmyndun er mikil og þvagið er súrt (pH undir 5).

### Línulegt/ólínulegt samband

Einungis sjást lítil frávik frá línuleika  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  þegar gefnir eru stakir skammtar með 1, 2, 3 og 4 úðum með 1 mg af munnholsúða.

### Skert nýrnastarfsemi

Aukin skerðing nýrnastarfsemi tengist minnkaðri heildarúthreinsun nikótíns. Úthreinsun nikótíns minnkaði að meðaltali um 50% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Hækkun nikótínildis hafa sést hjá reykingafólki í blóðskilunarmeðferð.

### Skert lifrarástarfsemi

Væg skerðing á lifrarástarfsemi (Child-Pugh stig 5) hefur engin áhrif á lyfjahvörf nikótíns og þau minnka um 40-50% hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh stig 7). Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga með Child-Pugh stig > 7.

### Aldraðir

Sýnt hefur verið fram á lítið eitt minnkaða heildarúthreinsun nikótíns hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum en þó ekki svo að breyta þurfi skömmtum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Niðurstöður *in vitro* rannsókna á eiturverkunum nikótíns á erfðaeftni hafa aðallega verið neikvæðar. Í sumum tilvikum hafa niðurstöður rannsókna á hárra þéttni nikótíns verið tvíræðar.

*In vivo* rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni hafa verið neikvæðar.

Dýrarárannsóknir hafa sýnt að útsetning fyrir nikótíni veldur minnkaðri fæðingarþyngd, færri afkvæmum í goti og minnkaðri lifun afkvæma.



Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu engin augljós merki um krabbameinsvaldandi áhrif nikótíns.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Própýlenglýkól (E1520)  
Vatnsfrítt etanól  
Trometamól  
Póloxamer 407  
Glýceról (E422)  
Natríumhýdrógenkarbónat  
Levomentól  
Rauðávaxtabragðefni  
Kælandi bragðefni  
Súkralósi  
Asesúlfamkalíum  
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)  
Saltsýra (til stillingar á pH)  
Hreinsað vatn

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

PET-glas með 13,2 ml af lausn. Eitt glas inniheldur 150 úða, í hverjum úða er 1 mg. Glasið er í skammtara með úðadælu með drifi. Skammtarinn er með barnaöryggi.

Pakkningastærðir:

1x1 skammtari, 2x1 skammtari.

1x1 skammtari + NFC nándarsamskiptatækni (Near Field Communication), 2x1 skammtari + NFC: Inniheldur NFC flögu undir merkimiðanum á bakhlið skammtarans sem getur tengst smáforriti í snjallsíma.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Afgangs nikótín í úðaglasinu getur haft skaðleg áhrif ef það kemst í vatnsumhverfi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

McNeil Denmark ApS  
Transformervej 14  
2860 Søborg  
Danmörk

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/20/020/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 2020.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. janúar 2022.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. júlí 2024.