SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nicorette Fruit & Mint Mondspray 1 mg/spray, spray voor oromucosaal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén verstuiving stelt 1 mg nicotine vrij in 0,07 ml oplossing.
1 ml oplossing bevat 13,6 mg nicotine.

Hulpstof met bekend effect:
Ethanol 7.1 mg/verstuiving
Propyleenglycol 12 mg/verstuiving
Butylhydroxytolueen 363 ng/verstuiving

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Spray voor oromucosaal gebruik, oplossing

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nicorette Fruit & Mint Mondspray wordt gebruikt voor de behandeling van tabaksverslaving bij volwassenen. Het verlicht de ontwenningsverschijnselen van nicotine, waaronder hunkering, die men ondervindt als men tracht te stoppen met roken of minder te gaan roken alvorens volledig te stoppen. De einddoelstelling is permanent te stoppen met roken. Nicorette Fruit & Mint Mondspray moet bij voorkeur worden gebruikt in combinatie met een gedragsondersteunend programma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Advies en ondersteuning bij gedragstherapie zullen het slaagpercentage normaal gezien verbeteren.

Volwassenen en ouderen
Er mogen tot 4 verstuivingen per uur gebruikt worden. Gebruik niet meer dan 2 verstuivingen per toediening en niet meer dan 64 verstuivingen (4 verstuivingen per uur, over 16 uur) in een periode van 24 uur.

Abrupt stoppen met roken
Voor rokers die bereid en klaar zijn om onmiddellijk te stoppen met roken.

Patiënten moeten tijdens de behandeling met Nicorette Fruit & Mint Mondspray volledig stoppen met roken.

Het volgende schema geeft aanbevelingen voor het gebruik van de spray voor oromucosaal gebruik tijdens de volledige behandeling (Stap I) en tijdens de afbouw (Stap II en Stap III).

Stap I: week 1–6
Gebruik 1 of 2 verstuivingen wanneer u normaal een sigaret zou roken of ernaar hunkert. Als de hunkering na een enkele verstuiving niet na een paar minuten onder controle is, moet er een tweede verstuiving toegediend worden. Als 2 verstuivingen vereist zijn, mogen de volgende dosissen ook als 2 opeenvolgende verstuivingen worden toegediend.
De meeste rokers hebben om de 30 minuten tot 1 uur 1-2 verstuivingen nodig.

Stap II: week 7–9
Begin het aantal verstuivingen per dag te verminderen. Tegen het einde van week 9 zouden de patiënten de HELFT moeten gebruiken van het gemiddelde aantal verstuivingen dat per dag werd gebruikt tijdens Stap I.

Stap III: week 10–12
Het aantal verstuivingen per dag moet verder verminderd worden, zodanig dat patiënten niet meer gebruiken dan 4 verstuivingen per dag tijdens week 12. Wanneer patiënten het gebruik hebben afgebouwd tot 2-4 verstuivingen per dag, zou het gebruik van de spray voor oromucosaal gebruik moeten stopgezet worden.

Voorbeeld: Als er gewoonlijk gemiddeld 15 sigaretten per dag gerookt worden, moeten er 1-2 verstuivingen tenminste 15 keer verspreid over de hele dag gebruikt worden.

Om te helpen om na Stap III de rookstop vol te houden, kunnen patiënten de spray voor oromucosaal gebruik verder gebruiken in situaties waarin de verleiding om te roken zeer groot is. Eén verstuiving kan gebruikt worden in situaties waarin er behoefte is aan een sigaret, met een tweede verstuiving als één niet binnen een paar minuten helpt. In deze periode mogen er niet meer dan 4 verstuivingen per dag gebruikt worden.

Geleidelijk stoppen via een geleidelijke afbouw van het roken
Voor rokers die niet bereid of klaar zijn om abrupt te stoppen.

De oromucosale spray wordt gebruikt tussen rookperiodes in om de rookvrije intervallen te verlengen en met de bedoeling om het roken zo veel mogelijk te verminderen. De patiënt moet weten dat een onjuist gebruik van de spray ongunstige effecten kan verergeren.

Een sigaret wordt vervangen door één dosis (1-2 verstuivingen) en een poging tot stoppen moet worden ondernomen zodra de roker zich er klaar voor voelt en ten laatste 12 weken na de start van de behandeling. Als er na 6 weken behandeling geen vermindering van het sigarettenverbruik werd bereikt, moet u een beroepsbeoefenaar raadplegen. Nadat u bent gestopt met roken moet u het aantal verstuivingen per dag geleidelijk aan afbouwen. Wanneer iemand is verminderd naar 2-4 verstuivingen per dag, moet het gebruik van de oromucosale spray worden stopgezet.

Regelmatig gebruik van de spray voor oromucosaal gebruik na 6 maanden is niet aanbevolen. Voor sommige ex-rokers kan het nodig zijn om de behandeling met de spray voor oromucosaal gebruik langer vol te houden, om te voorkomen dat men terug begint te roken. Alle restanten van de spray voor oromucosaal gebruik moeten bewaard worden om te gebruiken als er plotseling een sterke hunkering optreedt.

Pediatrische patiënten
Geef dit geneesmiddel niet aan personen jonger dan 18 jaar. Er is geen ervaring met de behandeling van adolescenten jonger dan 18 jaar met dit geneesmiddel.

Wijze van toediening
Als de spraypomp geladen is, moet hij zo dicht mogelijk bij de open mond gehouden worden. Druk stevig op de bovenkant van de spraypomp en dien één verstuiving toe in de mond, waarbij de lippen vermeden worden. Patiënten mogen tijdens het verstuiven niet inhaleren, om te vermijden dat de spray in de luchtwegen terechtkomt. Voor het beste resultaat mag er een paar seconden na het verstuiven niet geslikt worden.
Patiënten mogen niet eten of drinken op het moment van de toediening van de spray voor oromucosaal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 18 jaar.
- Personen die nooit gerookt hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door niet-rokers.

De voordelen van stoppen met roken wegen op tegen ieder risico verbonden aan correct toegediende nicotinevervangingstherapie (NRT).

Er dient een risico-batenanalyse te worden gemaakt door een geschikte beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- *Cardiovasculaire aandoening: Verslaafde rokers met een recent myocardinfarct, onstabiele of verergering van angina pectoris (met inbegrip van Prinzmetal-angina pectoris), ernstige hartaritmie, recent cerebrovasculair accident en/of die lijden aan ongecontroleerde hypertensie* moeten aangemoedigd worden om te stoppen met roken met niet-farmacologische methoden (zoals advies). Als dit faalt, kan het gebruik van de spray voor oromucosaal gebruik overwogen worden, maar aangezien gegevens over de veiligheid in deze patiëntengroep beperkt zijn, mag de behandeling alleen onder nauwlettend medisch toezicht worden opgestart.

- *Diabetes mellitus.* Patiënten met diabetes mellitus moeten het advies krijgen om hun suikerspiegel meer dan gewoonlijk te controleren als ze stoppen met roken en beginnen met een nicotinesubstitutietherapie, omdat de daling van de nicotinespiegel de afgifte van catecholaminen kan bevorderen en dit heeft een invloed op het koolhydraatmetabolisme.

- *Allergische reacties*: Vatbaarheid voor angio-oedeem en netelroos.

- *Nier- en leverinsufficiëntie:* Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie en/of ernstig nierfalen, omdat de klaring van nicotine of de metabolieten verlaagd kan zijn, waardoor de kans op versterking van de bijwerkingen toeneemt.

- *Feochromocytoom en ongecontroleerde hyperthyroïdie:* Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ongecontroleerde hyperthyroïdie of feochromocytoom, omdat nicotine de afgifte van catecholaminen bevordert.

- *Gastro-intestinale aandoeningen:* nicotine kan de symptomen versterken bij patiënten met oesofagitis, maag- of darmzweren; NST-preparaten moeten voorzichtig gebruikt worden bij deze aandoeningen.

- *Aanvallen:* Voorzichtig gebruiken bij personen die een anti-convulsieve behandeling ondergaan of die in het verleden epilepsie hebben gehad, aangezien gevallen van convulsies zijn gemeld in verband met nicotine (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten
Gevaar bij kinderen: Nicotinedoses die rokers goed verdragen, kunnen ernstige toxiciteit veroorzaken die fataal kan zijn bij kinderen. Nicotinehoudende producten mogen niet rondslingeren waar kinderen ze kunnen hanteren of inslikken, zie rubriek 4.9 Overdosering.

Overgedragen afhankelijkheid: Overgedragen afhankelijkheid kan optreden, maar is zowel minder schadelijk als makkelijker op te geven dan rookafhankelijkheid.

Stoppen met roken: Polycyclische aromatische koolwaterstoffen in tabaksrook induceren het metabolisme van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP 1A2 (en mogelijk door CYP 1A1). Wanneer een roker stopt met roken, kan dit het metabolisme vertragen en zo de bloedspiegel van deze geneesmiddelen verhogen. Dit kan klinisch relevant zijn voor producten met een nauw therapeutisch venster, zoals theofylline, tacrine, clozapine en ropinirol. De plasmaconcentratie van andere geneesmiddelen die deels worden gemetaboliseerd door CYP1A2 bijv. imipramine, olanzapine, clomipramine en fluvoxamine, kan ook toenemen bij stoppen met roken. Er zijn evenwel geen gegevens die dit staven en de mogelijke klinische betekenis van dit effect voor deze geneesmiddelen is niet bekend. Uit beperkte gegevens blijkt dat het metabolisme van flecaïnide en pentazocine ook geïnduceerd kan zijn door roken.

Hulpstoffen: Dit middel bevat ongeveer 7 mg alcohol (ethanol) per verstuiving, overeenkomend met 97 mg/ml. De hoeveelheid per verstuiving in dit middel komt overeen met minder dan 2 ml bier of 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per verstuiving, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. Dit middel bevat 12 mg propyleenglycol per verstuiving, equivalent met 157 mg/ml. Omwille van de aanwezigheid van butylhydroxytolueen kan Nicorette Fruit & Mint plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.

Bij de toediening van de spray voor oromucosaal gebruik moet erop gelet worden dat deze niet in de ogen verstoven wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties tussen nicotinesubstitutietherapie en andere geneesmiddelen duidelijk aangetoond. Nicotine zou echter de hemodynamische effecten van adenosine kunnen versterken, en zo de bloeddruk en de hartslag verhogen en ook de pijnrespons versterken (angina pectoris-achtige pijn in de borstkas) opgewekt door de toediening van adenosine. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over het gewijzigd metabolisme van bepaalde geneesmiddelen bij het stoppen met roken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/ Anticonceptie voor mannen en vrouwen
In tegenstelling tot de bekende neveneffecten van het roken van tabak op de menselijke bevruchting en zwangerschap zijn de effecten van therapeutische nicotinebehandeling onbekend. Omdat een specifiek advies betreffende de noodzaak van vrouwelijke contraceptie tot nog toe niet noodzakelijk is gebleken, wordt vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, aangeraden niet te roken en geen NST te gebruiken.
Terwijl roken mogelijk een ongunstige invloed heeft op de mannelijke vruchtbaarheid, bestaat er geen bewijs dat mannen specifieke contraceptieve maatregelen moeten nemen tijdens een NST-behandeling.

Zwangerschap
Roken tijdens de zwangerschap gaat gepaard met risico's zoals intra-uteriene groeiachterstand, premature geboorte of doodgeboorte. Stoppen met roken is de enige meest doeltreffende maatregel om de gezondheid van zowel de zwangere rookster als haar baby te bevorderen. Hoe vroeger er gestopt wordt, hoe beter.
Nicotine dringt door tot in de foetus en beïnvloedt zijn ademhalingsbewegingen en circulatie. Het effect op de circulatie is dosisafhankelijk.

Daarom moet de zwangere rookster altijd het advies krijgen om helemaal te stoppen met roken zonder gebruik van nicotinesubstitutietherapie. Het risico van blijven roken kan een groter gevaar inhouden voor de foetus dan het gebruik van nicotinevervangende producten in een rookstopprogramma onder toezicht. Gebruik van dit geneesmiddel door zwangere rooksters mag alleen worden opgestart na advies van een zorgverlener.

Borstvoeding
Nicotine wordt gemakkelijk uitgescheiden in de moedermelk in hoeveelheden die het kind zelfs bij therapeutische doses kunnen beïnvloeden. Dit geneesmiddel moet daarom vermeden worden tijdens de borstvoeding. Als de roker er niet in slaagt om te stoppen, dan mag het gebruik van dit geneesmiddel door

rooksters die borstvoeding geven alleen worden opgestart na advies van een zorgverlener. Vrouwen moeten het product vlak na de borstvoeding gebruiken en zoveel mogelijk tijd laten (2 uur wordt aangeraden) tussen het gebruik van de spray en de volgende voeding.

Vruchtbaarheid
Roken verhoogt het risico op onvruchtbaarheid bij vrouwen en mannen. In vitro studies hebben aangetoond dat nicotine de kwaliteit van menselijk sperma negatief kan beïnvloeden. Bij ratten werden een verminderde spermakwaliteit en een verminderde vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nicorette Fruit & Mint Mondspray heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Effecten van het stoppen met roken
Onafhankelijk van de gebruikte methode zijn er verschillende symptomen bekend die optreden bij het stopzetten van regelmatig tabaksgebruik. Daartoe behoren emotionele of cognitieve effecten zoals dysforie of depressieve stemming, slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede, angst, concentratiemoeilijkheden en rusteloosheid of ongeduld. Er kunnen ook fysieke effecten zijn, zoals vertraagde hartfrequentie, toegenomen eetlust of gewichtstoename, duizeligheid of symptomen van presyncope, hoesten, constipatie, bloedend tandvlees of afteuze ulceraties, of nasofaryngitis. Bovendien kunnen hunkeringen naar nicotine leiden tot een diepe drang om te roken; dit is eveneens een klinisch relevant syndroom.

Dit geneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die van nicotine toegediend langs andere wegen en zijn voornamelijk dosisafhankelijk. Allergische reacties zoals angio-oedeem, netelroos of anafylaxie kunnen optreden bij gevoelige personen.

De lokale bijwerkingen van de toediening zijn vergelijkbaar met die waargenomen bij andere orale toedieningsvormen. Tijdens de eerste paar dagen van de behandeling kan irritatie in de mond en keel ondervonden worden, en vooral de hik komt vaak voor. Tolerantie is normaal bij langdurig gebruik.

Uit de dagelijks verzamelde gegevens bij patiënten in klinische onderzoeken is gebleken dat zeer vaak voorkomende bijwerkingen werden gemeld die begonnen in de eerste 2-3 weken van gebruik van de spray voor oromucosaal gebruik, en daarna afnamen.

Bijwerkingen met oromucosale nicotineformuleringen geïdentificeerd in klinische studies en tijdens ervaringen na het op de markt brengen, worden hieronder weergegeven. De frequentiecategorie werd geschat op basis van klinische studies voor de bijwerkingen geïdentificeerd tijdens ervaringen na het op de markt brengen.

Zeer vaak (≥1/10); Vaak (≥1/100, <1/10); Soms (≥1/1.000, <1/100); Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); Zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	**Gemelde bijwerkingen**
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak Niet bekend	Overgevoeligheid Allergische reacties zoals angio-oedeem en anafylactische reactie
Psychische stoornissen	
Soms	Abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn

Vaak Niet bekend	Dysgeusie, paresthesie Aanvallen*
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Wazig zicht, toegenomen traanafscheiding
Hartaandoeningen	
Soms Niet bekend	Palpitaties, tachycardie Atriale fibrillatie
Bloedvataandoeningen	
Soms	Blozen, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Soms	De hik, irritatie van de keel Hoest Bronchospasme, neusloop, dysfonie, dyspneu, neuscongestie, orofaryngeale pijn, niezen, dichtgeknepen keel
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Soms Zelden Niet bekend	Nausea Pijn in de onderbuik, droge mond, diarree, dyspepsie, winderigheid, een teveel aan speeksel, stomatitis, braken Ructus, bloedend tandvlees, glossitis, blaarvorming en schilfering mondslijmvlies, orale paresthesie Dysfagie, orale hypesthesie, kokhalzen Droge keel, gastro-intestinaal ongemak, pijn in de lippen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms Niet bekend	Hyperhidrose, pruritus, rash, urticaria Erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak Soms	Brandend gevoel, vermoeidheid Asthenie, vervelend gevoel en pijn op de borst, malaise

* Er zijn gevallen van aanvallen gemeld bij personen die een anti-convulsieve behandeling krijgen of een voorgeschiedenis van epilepsie hebben.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Als het middel gebruikt wordt volgens de voorschriften, kunnen symptomen van overdosering met nicotine optreden bij patiënten die weinig nicotine innamen vóór de behandeling of bij gelijktijdig gebruik van andere bronnen van nicotine.

Symptomen van overdosering zijn die van acute nicotinevergiftiging en omvatten misselijkheid, braken, toegenomen speekselvorming, buikpijn, diarree, transpireren, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorstoornissen en ernstige zwakte. Bij hoge doses kunnen deze symptomen gevolgd worden door hypotensie, zwakke en onregelmatige pols, ademhalingsmoeilijkheden, prostratie, circulatoire collaps en algemene stuipaanvallen.

Pediatrische patiënten
Nicotinedoses die verdragen worden door volwassen rokers tijdens de behandeling, kunnen ernstige vergiftigingssymptomen veroorzaken bij kleine kinderen en fataal zijn. Vermoedelijke nicotinevergiftiging bij een kind moet beschouwd worden als een medisch spoedgeval en onmiddellijk behandeld worden.

Behandeling van overdosering: De toediening van nicotine moet onmiddellijk worden stopgezet en de patiënt moet symptomatisch behandeld worden. Als er een overmaat nicotine is ingeslikt, vermindert actieve kool de gastro-intestinale absorptie van nicotine.

De acute minimale lethale orale nicotinedosis bij de mens wordt geschat op 40 tot 60 mg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel gebruikt bij nicotineverslaving, ATC-code: N07B A01.

Nicotine is een nicotinereceptoragonist in het perifere en centrale zenuwstelsel en heeft uitgesproken effecten op het CZS en het cardiovasculaire stelsel.

Plots stoppen met een gevestigd, regelmatig gebruik van tabakhoudende producten leidt tot een kenmerkend syndroom, met ontwenningssymptomen en hunkering (drang om te roken).

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat nicotinevervangende producten rokers kunnen helpen om zich van roken te onthouden door de bloedspiegel van nicotine te verhogen en deze ontwenningssymptomen te verlichten.

<u>Vermindering van hunkering</u>
Vergeleken met kauwgom of zuigtabletten met nicotine, verloopt de absorptie van nicotine uit de spray voor oromucosaal gebruik sneller (rubriek 5.2).
Een open-label crossover onderzoek naar de hunkering naar nicotine met een eenmalige dosis bij 200 gezonde rokers heeft aangetoond dat twee verstuivingen van 1 mg de drang om te roken significant meer verminderden dan nicotine 4 mg zuigtabletten, vanaf 60 seconden na toediening, en een verschil tussen de formuleringen werd opgemerkt gedurende 10 minuten.
In een ander open-label crossover onderzoek naar de hunkering naar nicotine met een eenmalige dosis bij 61 gezonde rokers werd gezien dat twee verstuivingen van 1 mg de drang om te roken significant meer verminderden dan het referentieproduct, vanaf 30 seconden na toediening in de studiepopulatie, die ook de subgroep patiënten bevatte die hun basishunkering om te roken als ernstig beoordeelde. Bovendien ondervonden respectievelijk 53/58 (91%) en 45/58 (78%) van de patiënten een vermindering in de drang naar roken van 25% en 50% tijdens de studieperiode (nl. 2 uur).

<u>Stoppen met roken</u>
Er werden twee placebogecontroleerde doeltreffendheidsstudies uitgevoerd. In de eerste studie slaagden 83/318 (26,1%) van de deelnemers die de spray voor oromucosaal gebruik gebruikten erin om te stoppen met roken in week 6, vergeleken met 26/161 (16,1%) in de placebogroep. In week 24 en 52 slaagden 50/318 (15,7%) en 44/318 (13,8%) respectievelijk in de groep van de spray voor oromucosaal gebruik, vergeleken met 11/161 (6,8%) en 9/161 (5,6%) respectievelijk in de placebogroep erin om te stoppen met roken. In de tweede studie was 30/597 (5,0%) van de deelnemers in de groep van de spray voor oromucosaal gebruik rookvrij in week 6 vergeleken met 15/601 (2,5%) in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Variaties in toedieningsvorm bleken een significant effect te hebben op de snelheid en mate van absorptie.
De farmacokinetiek van de spray voor oromucosaal gebruik werd bestudeerd in 4 onderzoeken. Deze studies omvatten 141 personen.

<u>Absorptie</u>

Een maximale concentratie van 5,3 ng/ml wordt binnen 13 minuten na toediening van een dosis van 2 mg bereikt. Bij vergelijking van de AUC over de eerste 10 minuten na toediening, ligt de geschatte waarde van de spray voor oromucosaal gebruik bij een dosis van 1 en 2 mg hoger dan die voor nicotine in kauwgom of zuigtablet bij een dosis van 4 mg (respectievelijk 0,48 en 0,64 h*ng/ml t.o.v. 0,33 en 0,33 h*ng/ml).

Schattingen van de AUC_{∞} tonen aan dat de biobeschikbaarheid van nicotine toegediend als spray voor oromucosaal gebruik vergelijkbaar is met die van nicotine in kauwgom of zuigtablet. De AUC_{∞} van de spray voor oromucosaal gebruik 2 mg bedroeg 14,0 h*ng/ml vergeleken met respectievelijk 23,0 h*ng/ml en 26,7 h*ng/ml voor respectievelijk nicotine onder de vorm van een kauwgom van 4 mg en van een zuigtablet van 4 mg.

De gemiddelde nicotineplasmaconcentratie bij evenwicht na toediening van de maximale dosis (nl. 2 verstuivingen van de spray voor oromucosaal gebruik 1 mg om de 30 minuten) zijn van de grootteorde van ongeveer 28,8 ng/ml vergeleken met 23,3 ng/ml voor nicotine onder de vorm van een kauwgom van 4 mg (1 kauwgom per uur) en 25,5 ng/ml voor nicotine onder de vorm van een zuigtablet van 4 mg (1 zuigtablet per uur).

Distributie
Het distributievolume na intraveneuze toediening van nicotine is ongeveer 2 tot 3 l/kg.

Nicotine bindt voor minder dan 5% aan plasma-eiwitten. Daarom wordt niet verwacht dat veranderingen in nicotinebinding door gelijktijdig geneesmiddelgebruik of in plasmaproteïnen door andere aandoeningen een significant effect hebben op de farmacokinetiek van nicotine.

Biotransformatie
Het voornaamste orgaan dat nicotine elimineert is de lever, hoewel de nieren en longen ook nicotine metaboliseren. Er zijn meer dan 20 metabolieten van nicotine bekend en van allemaal wordt verondersteld dat ze minder actief zijn dan de moederverbinding.

De primaire metaboliet van nicotine in plasma, cotinine, heeft een halfwaardetijd van 15 tot 20 uur en de concentraties liggen 10 maal hoger dan die van nicotine.

Eliminatie
De gemiddelde plasmaklaring van nicotine is 70 l/uur en de halfwaardetijd is 2-3 uur.
De primaire metabolieten in de urine zijn cotinine (12% van de dosis) en trans-3-hydroxy-cotinine (37% van de dosis). Ongeveer 10% van de nicotine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Wel 30% van de nicotine kan in onveranderde vorm uitgescheiden worden in de urine, met hoge debieten en verzuring van de urine tot een pH lager dan 5.

Lineariteit/non-lineariteit
Er is slechts een kleine afwijking van de dosislineariteit van AUC_{∞} en C_{max}, zoals blijkt uit de toediening van eenmalige doses van 1, 2, 3 en 4 verstuivingen van de spray van 1 mg voor oromucosaal gebruik.

Nierfalen
De progressieve ernst van nierfalen is geassocieerd met een lagere totale klaring van nicotine. De nicotineklaring was gemiddeld 50% lager bij patiënten met ernstig nierfalen. Bij rokers die hemodialyse ondergaan werden verhoogde nicotineconcentraties waargenomen.

Leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek van nicotine is niet beïnvloed bij patiënten met lichte leverstoornissen (Child-Pugh score 5) en 40-50% lager bij patiënten met matige leverstoornissen (Child-Pugh score 7). Er is geen informatie beschikbaar voor patiënten met een Child-Pugh score > 7.

Ouderen

Er werd een lichte afname in de totale klaring van nicotine waargenomen bij gezonde bejaarde patiënten, die echter geen dosisaanpassing vereiste.

5.3. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In vitro genotoxiciteitstests op nicotine hebben overwegend negatieve resultaten opgeleverd. De resultaten zijn wat dubbelzinniger bij tests op hogere nicotineconcentraties.

In vivo tests van de genotoxiciteit waren negatief.

Dierenexperimenten hebben aangetoond dat de blootstelling aan nicotine leidt tot een lager geboortegewicht, een verminderd aantal nakomelingen per worp en een verminderde overleving van de nakomelingen.

Resultaten van carcinogeniciteitstests leveren geen duidelijke bewijzen op van een tumorigeen effect van nicotine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)
Watervrij ethanol
Trometamol
Poloxameer 407
Glycerol (E422)
Natriumbicarbonaat
Levomenthol
Aroma van rode vruchten
Verkoelend aroma
Sucralose
Kaliumacesulfaam
Butylhydroxytolueen (E321)
Zoutzuur (voor pH aanpassing)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PET-fles gevuld met 13,2 ml oplossing. Eén fles bevat 150 verstuivingen van 1 mg. De fles is in een houder geplaatst met een mechanische spraypomp met een aandrijver. De spraypomp heeft een kindveilige bediening.

Verpakkingsgrootten :
1x1 fles, 2x1 fles, 3x1 fles.

1x1 fles + Near Field Communication (NFC), 2x1 fles + NFC, 3x1 fles + NFC: bevat NFC-chip, onder het etiket op de achterzijde van de fles, om verbinding met een smartphone-app mogelijk te maken.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingensgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nicotine die overblijft in de fles kan schadelijke effecten hebben wanneer het in aquatisch milieu terechtkomt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeensteming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Kenvue Belgium NV
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE506995

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 maart 2017
Datum van laatste verlenging: 20 Januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025
Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 07/2025
v12.0_B11.0