

Sp.zn. sukls37841/2013

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna pastilka obsahuje nicotinum 4 mg (jako nicotini resinas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Lisované pastilky

Bílá až téměř bílá, oválná, pastilka, na jedné straně vyraženo "n" a na druhé straně „4“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky jsou určeny k léčbě závislosti na tabáku zmírněním abstinčních příznaků, včetně neodolatelné touhy po kouření kuřáků ve věku 18 let a starších. Konečným cílem je úplné ukončení kouření.

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky by měly být užívány nejlépe jako součást behaviorálního podpůrného programu na odvykání kouření.

Užívání přípravku Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky u kuřáků ve věku 12-17 let pouze na základě doporučení lékaře: viz bod 4.2.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Výběr síly lisované pastilky (dále jen pastilky) záleží na individuálních kuřáckých návycích.

Dospělí

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky jsou vhodné pro kuřáky s vysokou závislostí na nikotinu, tj. kteří vykouří první cigaretu do 30 minut po probuzení, nebo kteří kouří více než 20 cigaret denně. Pastilky se nemají užívat déle než 9 měsíců. Pokud pacienti pociťují potřebu delší léčby, mají se poradit s lékařem.

Porada a podpora v rámci behaviorálního programu obvykle zvyšují úspěch léčby.

Pediatrická populace

Děti a mladiství

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky mohou užívat mladiství (12-17 let) pouze na základě doporučení lékaře. Užívání pastilek Nicorette Mint není doporučeno dětem do 12 let.

Bezpečnost a účinnost přípravku Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky nebyla u dětí a mladistvých zjišťována.

Způsob podání

Orální podání.

Jedna pastilka se vloží do úst a nechá se rozpouštět. Opakovaně se přemísťuje z jedné strany úst na druhou, až do úplného rozpuštění pastilky (přibližně 16-19 minut). Pastilky se nemají žvýkat nebo polykat vcelku.

Pacienti by neměli s pastilkou v ústech jíst nebo pít. Nápoje snižující pH v ústech jako např. káva, ovocná šťáva a nealkoholické nápoje, mohou snížit absorpci nikotinu v ústech. K docílení maximální absorpce nikotinu je zapotřebí se vyvarovat pití těchto nápojů do 15 minut před užitím pastilky.

Náhlé ukončení kouření:

Během léčby pastilkami Nicorette Mint by měl pacient vyvinout co nejvyšší úsilí, aby přestal kouřit úplně.

Pastilky je zapotřebí užívat kdykoli se dostaví chuť si zakouřit.

Denně je zapotřebí užívat dostatečný počet pastilek, většina kuřáků potřebuje obvykle 8 až 12 pastilek, nelze však přesáhnout 15 pastilek.

Délka léčby je individuální, k překonání kuřáckého návyku se však doporučuje až 6 týdenní léčba. Dávka nikotinu se má poté postupně snižovat snižováním celkového počtu pastilek užívaných za den. Léčba by měla být ukončena po snížení denní dávky na 1- 2 pastilky.

Užívání pastilek k posílení úplné abstinence kouření je možné kdykoli se dostaví neodolatelná potřeba kouřit. Pro případ náhlé potřeby kouřit by měla být k dispozici zásoba pastilek k použití kdykoli se dostaví chuť kouřit.

Postupné odvykání kouření postupným omezováním kouření:

Pro kuřáky, kteří nemají vůli nebo nejsou schopni přestat kouřit okamžitě.

Pastilky se užívají mezi epizodami kouření ke zvládnutí neodolatelné potřeby kouřit, k prodloužení intervalu bez kouření, a se záměrem co nejvíce snížit počet cigaret.

Množství pastilek užitých denně je variabilní a závisí na pacientových potřebách.

V žádném případě by nemělo překročit 15 pastilek denně.

Jestliže po 6 týdnech denního užívání pastilek nedojde ke snížení počtu vykouřených cigaret, je zapotřebí se poradit s lékařem.

Snižování počtu vykouřených cigaret by mělo vést k úplnému ukončení kouření. Pokus o ukončení by se měl uskutečnit, co nejdříve se kuřák cítí být připraven, avšak nikoli později než za 6 měsíců po zahájení léčby. Když se počet cigaret sníží na úroveň, kdy má kuřák pocit, že může přestat kouřit úplně, postupuje se podle odstavce výše „*Náhlé ukončení kouření*“.

Jestliže nedojde k pokusu přestat kouřit úplně během 6 měsíců po zahájení léčby, doporučuje se konzultace s lékařem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na nikotin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Děti do 12 let
- Nekuřáci

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výhody ukončení kouření obvykle převažují nad rizikem spojeným se správně užívanou náhradní nikotinovou léčbou (NRT- Nicotine Replacement Therapy).

Poměr rizika a bezpečnosti má být zhodnocen příslušným odborným lékařem u pacientů s těmito stavy:

- *Závislí kuřáci s nedávným infarktem myokardu, nestabilní nebo zhoršující se anginou pectoris včetně Prinzmetalovy anginy, závažnými srdečními arytmiemi, nekontrolovanou hypertenzí, nedávnou cerebrovaskulární příhodou a/nebo u kterých byla zjištěna hemodynamická nestabilita*, mají být vedeni k ukončení kouření bez farmakologické intervence (např. poradenstvím).
Při selhání poradenství přichází v úvahu užívání pastilek Nicorette Mint 4 mg, ale vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti u této skupiny pacientů má být léčba zahájena pod přísným lékařským dohledem.
- *Stabilní kardiovaskulární onemocnění* jako např. hypertenze, stabilní angina pectoris, cerebrovaskulární onemocnění, okluzivní periferní arteriální onemocnění a srdeční selhání.
- *Diabetes mellitus*. Pacientům s diabetes mellitus by mělo být doporučeno kontrolovat na začátku NRT hladiny krevního cukru častěji než obvykle, protože katecholaminy uvolněné nikotinem mohou ovlivnit metabolismus cukrů.
- *Alergické reakce*: náchylnost k angioedému a kopřivce.
- *Onemocnění ledvin a jater*: U pacientů s mírným až závažným jaterním poškozením a /nebo závažným ledvinovým poškozením je zapotřebí opatrnosti, protože clearance nikotinu a jeho metabolitů může být snížena s možným zvýšením nežádoucích účinků.
- *Feochromocytom a nekontrolovaná hypertyreóza*: U pacientů s nekontrolovanou hypertyreózou nebo s feochromocytomem je zapotřebí opatrnosti, protože nikotin vyplavuje katecholaminy.
- *Gastrointestinální onemocnění*: Polknutý nikotin může vést k exacerbaci příznaků u pacientů s ezofagitidou, žaludečními nebo peptickými vředy, a orální NRT proto se má v těchto případech užívat s opatrností.

Nebezpečí u malých dětí: Dávky nikotinu tolerované dospělými nebo mladistvými kuřáky mohou být pro malé děti velmi toxické až fatální. Přípravky obsahující nikotin by proto neměly být uloženy tam, kde by mohly být zneužity, dosaženy nebo požity dětmi, viz bod 4.9 Předávkování.

Ukončení kouření: Polycyklické aromatické uhlovodíky v tabákovém kouří indukují metabolismus léčiv metabolizovaných CYP 1A2 (a pravděpodobně CYP 1A1). Pokud kuřák ukončí kouření, výsledkem může být zpomalení metabolismu a následně zvýšení plazmatických hladin těchto léčiv. Může to mít potenciální klinický význam u léků s úzkou terapeutickou šíří, např. theofylinu, takrinu, klozapinu a ropinirolu.

Přenesená závislost: Přenesená závislost je neobvyklá a je méně škodlivá a snadněji odstranitelná než závislost na kouření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ukončení kouření, včetně nebo bez náhrady nikotinu, může narušovat odpověď na současnou léčbu bývalých kuřáků. Dávky těchto léků mohou vyžadovat úpravu dávkování a u léků s úzkou terapeutickou šíří, např. theofylinu, má být ukončování kouření vedeno pod přísným klinickým nebo laboratorním sledováním, a pacient má být seznámen s riziky předávkování.

Při ukončení kouření mohou níže uvedené léčivé látky vyžadovat úpravu dávkování:

<i>Při ukončení kouření mohou vyžadovat snížení dávky</i>	<i>Možný mechanismus účinku</i>
Kofein, theofylin, imipramin, pentazocin, fenacetin, fenylobutazon, takrine, klomipramin, olanzapin, fluvoxamin, klozapin, flekainid, ropinirol.	Snížení indukce CYP1A2
Inzulin	Zvýšení subkutánní absorpce inzulinu

Adrenergní antagonisté např. prazosin, propranolol.	Snížení cirkulujících katecholaminů
<i>Při ukončení kouření mohou vyžadovat zvýšení dávky</i>	<i>Možný mechanismus účinku</i>
Adrenergní agonisté např. isoprenalin, salbutamol	Snížení u cirkulujících katecholaminů

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou být těhotné/ antikoncepce u mužů a žen

Na rozdíl od dobře známých nežádoucích účinků kouření tabáku na oplodnění a těhotenství, účinek nikotinové terapie není znám. Zatímco dosud není nutné specifické doporučení pro antikoncepci u žen, existuje u žen, které plánují těhotenství, striktní doporučení nekouřit a neužívat NRT. Těbaže kouření může vykazovat nežádoucí účinky na mužskou fertilitu, neexistuje důkaz, že by byla požadována zvláštní antikoncepční opatření u mužů v průběhu NRT.

Těhotenství

Škodlivé působení kouření na zdraví matky a plodu nebo dítěte bylo jasně demonstrováno. Zahrnuje nízkou porodní hmotnost, zvýšené riziko potratů a zvýšení perinatální úmrtnosti. Ukončit kouření je jediné nejúčinnější opatření ke zvýšení zdraví těhotné ženy a jejího dítěte, a čím dříve nastane abstinence, tím lépe. Nikotin přechází do plodu a může v závislosti na dávce působit změny v cirkulaci a dýchání plodu. Těhotným ženám nebo ženám, které plánují otěhotnět, je zapotřebí vždy doporučit přestat kouřit bez náhradní nikotinové léčby pomocí pastilek Nicorette Mint.

Užívání pastilek Nicorette Mint u těhotných silných kuřáček má být vedeno pouze lékařem, který zhodnotí míru rizika/prospěchu. O užívání NRT má být rozhodnuto v co nejčasnějším těhotenství. Cílem je užívat NRT pouze 2-3 měsíce. Přípravky umožňující intermitentní dávkování obvykle nižší denní dávky jsou přednostní před dodáváním nikotinu náplastmi. Náplasti však mohou být vhodnější u žen trpících nevolnostmi v těhotenství.

Kojení

Nikotin přechází volně do mateřského mléka v množstvích, která mohou poškodit dítě, i v terapeutických dávkách. Pacientkám je zapotřebí vždy doporučit pokusit se ideálně přestat kouřit bez náhradní nikotinové léčby. Pokud toho však nelze dosáhnout, pastilky Nicorette Mint lze užívat v období kojení za vedení a doporučení lékaře a jeho posouzení poměru rizika/prospěchu.

K minimalizaci obsahu nikotinu v mateřském mléce při užívání náhradní nikotinové léčby by se ženy měly pokusit kojit bezprostředně před užitím přípravku a vydržet jak dlouho je možné (navrhovány jsou 2 hodiny) mezi užitím pastilky a dalším kojením.

Nikotin a fertilita

U žen kouřících tabák je prodloužen čas oplodnění, snížena in vitro fertilizace a významně zvýšeno riziko neplodnosti.

U mužů kouřících tabák je snížena tvorba spermií, zvýšen oxidativní stres a poškozena DNA. Spermie kuřáků mají nižší fertilizační kapacitu.

Specifický podíl nikotinu na těchto účincích u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky nemají žádný, nebo mají pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti podstupující náhradní nikotinovou léčbu si však mají být vědomi, že ukončení kouření může vést ke změnám chování.

4.8 Nežádoucí účinky

NRT může způsobovat obdobné nežádoucí účinky jako nikotin podaný jinými způsoby, včetně kouření. Nežádoucí účinky mohou být připisovány farmakologickému účinku nikotinu, některé z nich jsou závislé na dávce. Při doporučeném dávkování nebyly při užívání přípravku Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky shledány žádné závažné nežádoucí účinky. Nadměrné užívání přípravku Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky u kuřáků, kteří nebyli zvyklí inhalovat tabákový kouř, může pravděpodobně způsobovat nevolnost, mdloby nebo bolesti hlavy.

Některé příznaky, které byly hlášeny, jako např. deprese, podrážděnost, úzkost, zvýšení chuti k jídlu a nespavost, mohou souviset s abstinencií příznaky doprovázejícími ukončení kouření. Kuřáci ukončující kouření jakýmkoli způsoby mohou očekávat bolesti hlavy, závratě, poruchy spánku, zvýšený kašel nebo nachlazení.

V rámci každé skupiny jsou nežádoucí účinky řazeny dle snižující se závažnosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: hypersenzitivita (včetně alergických a anafylaktických reakcí), angioedém

Psychiatrické poruchy:

Časté: podrážděnost, úzkost, poruchy spánku včetně abnormálních snů

Méně časté: nervozita, deprese

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, bolesti hlavy

Srdeční poruchy:

Méně časté: palpitace, zvýšení srdečního tepu

Vzácné: síňové arytmie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: kašel, bolesti v krku

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nevolnost, podráždění úst/hrdla a jazyka

Časté: zvracení, průjem, gastrointestinální diskomfort, flatulence, škytavka, pálení žáhy, dyspepsie

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: vyrážka, erytém, kopřivka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: únava, malátnost, bolesti na hrudi

4.9 Předávkování

Akutní minimální letální perorální dávka nikotinu činí pro člověka přibližně 40 - 60 mg.

Při užívání mohou nastat příznaky předávkování u pacientů s nízkým předchozím příjmem nikotinu nebo při současném užívání nikotinu z jiných zdrojů.

Dávky, které jsou v průběhu léčby dobře tolerovány dospělými kuřáky, mohou způsobit závažné příznaky otravy u malých dětí a mohou být fatální. Podezření na otravu nikotinem u dětí má být ohlášeno lékařské pohotovosti a neprodleně léčeno.

Příznaky předávkování jsou podobné příznakům akutní otravy nikotinem a zahrnují nevolnost, zvracení, zvýšenou salivaci, bolest břicha, průjem, pocení, bolest hlavy, závratě, poruchy sluchu a výraznou slabost. Ve vysokých dávkách mohou tyto příznaky následovat hypotenze, slabý a nepravidelný pulz, dýchací obtíže, prostrace, cirkulační kolaps a křeče.

Léčba předávkování:

Okamžité ukončení podávání nikotinu a zahájení symptomatické léčby pacienta.

Aktivní uhlí snižuje gastrointestinální absorpci nikotinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii závislosti na nikotinu

ATC kód: N07B A01

(Přípravek pro odvykání kouření: N07BA, nikotin 01)

Nikotin, hlavní alkaloid tabákových výrobků a látka přírodního původu, je agonistou na nikotinových receptorech v periferním a centrálním nervovém systému a má výrazné účinky na CNS a kardiovaskulární účinky. Je prokázáno, že při užívání v tabákových výrobcích na něj vzniká závislost a po ukončení kouření se dostávají neodolatelná touha po kouření a abstinenci příznaky. Tato touha a abstinenci příznaky se projevují nutkáním kouřit, depresivní náladou, nespavostí, podrážděností, frustrací nebo zlostí, úzkostí, ztíženou schopností soustředění, neklidem a zvýšenou chutí k jídlu nebo zvýšením hmotnosti. Pastilky nahrazují část nikotinu dodávaného v tabáku a pomáhají snížit intenzitu touhy po nikotinu a abstinenci příznaků.

Hodnoty odvykání kouření pro referenční nikotinové pastilky z klinických studií jsou uvedeny v tabulce:

Délka léčby	Nikotinové pastilky 2 mg			Nikotinové pastilky 4 mg		
	Léčivá látka	Placebo	Odds ratio, pro centrální účinky	Léčivá látka	Placebo	Odds ratio, pro centrální účinky
6 týdnů	46,0%	29,7%	2,10	48,7%	20,8%	3,69
6 měsíců	24,2%	14,4%	1,96	23,6%	10,2%	2,76

Po užití Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky v bioekvivalenčních studiích hlásila většina subjektů zmírnění touhy po kouření (např. zmírnění touhy kouřit) od 5 minut počínaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky se úplně rozpustí v ústní dutině a veškeré množství nikotinu obsažené v pastilce je dostupné pro bukalní absorpci nebo požití (polknutí). K úplnému rozpuštění pastilek Nicorette Mint 4 mg obvykle dochází během 16-19 minut. Současná konzumace tekutin snižujících pH v ústech, např. kávy, ovocných šťáv a nápojů sycených oxidem uhličitým může drasticky snížit absorpci nikotinu. Vrcholová plazmatická koncentrace docílená po jednorázové dávce činí přibližně 8 ng/ml u Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky. Požití pastilek Nicorette Mint 4 mg při nedodržení pokynů pro užívání (žvýkané, ponechané v ústech a polknuté pastilky; žvýkané a neprodleně polknuté pastilky) způsobuje pomalejší a poněkud sníženou absorpci nikotinu.

Distribuce

Vzhledem nízké vazbě nikotinu na plazmatické bílkoviny (4,9 % - 20 %), je distribuční objem nikotinu velký (2,5 l/kg). Distribuce nikotinu ve tkáních je závislá na pH, nejvyšší koncentrace nikotinu jsou v mozku, žaludku, ledvinách a játrech.

Biotransformace

Nikotin je rozsáhle metabolizován na řadu metabolitů, všechny jsou méně aktivní než původní aktivní látka. Metabolizmus nikotinu probíhá především v játrech, ale také v plicích a ledvinách. Nikotin je metabolizován především na kotinin, ale také na nikotin N-oxid. Kotinin má poločas rozpadu 15-20 hodin a jeho plazmatické hladiny jsou 10x vyšší než u nikotinu. Kotinin je dále oxidován na trans-3-hydroxykotinin, který je nejhojnějším metabolitem nikotinu v moči. Nikotin a kotinin podléhají glukuronidaci.

Eliminace

Biologický poločas rozpadu nikotinu činí přibližně 2 hodiny (rozmezí 1-4 hodiny). Celková clearance nikotinu se pohybuje v rozmezí 62 do 89 l/h. Extrarenální clearance nikotinu se odhaduje přibližně na 75 % celkové clearance. Nikotin a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně močí. Renální vylučování nezměněného nikotinu vysoce závisí na pH moči, s vyšší exkrecí při kyselém pH.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita nikotinu je velmi dobře známa a je zohledněna v doporučeném dávkování. Nikotin nebyl v příslušných studiích mutagení. Výsledky testů kancerogenity neprokázaly jasný důkaz kancerogenního působení nikotinu. Ve studiích na březích zvířatech vykazoval nikotin maternální toxicitu a mírnou fetální toxicitu. Ostatní účinky zahrnují retardaci pre- a postnatálního růstu a prodlevu a změny v postnatálním vývoji CNS. Účinky byly zaznamenány pouze po expozici nikotinu v hladinách přesahujících hladiny doporučeného užívání pastilek Nicorette Mint. Účinek na fertilitu nebyl prokázán. Ze srovnání systémové expozice nutné k vyloučení těchto nežádoucích odpovědí z preklinického sledování s těmi, které souvisejí s doporučeným užíváním pastilek Nicorette Mint vyplynulo, že potenciální riziko je nízké a převyšuje prokazatelný prospěch nikotinové léčby při odvykání kouření.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro pastilky:

mannitol (E421)
xanthanová klovatina
vysušené složené mentholové aroma (arabská klovatina (E414), aroma máty peprné, mentholové a cineolové)
uhličitan sodný (E500) ((i)
sukralosa (E955)
draselná sůl acesulfamu (E950)
magnezium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

hypromelosa (E464)
složené tekuté mentholové aroma (aroma máty peprné, mentholové a cineolové)
oxid titaničitý (E171)
sukralosa (E955)

leštidlo sepičím (hypromelosa (E464), mikrokrystalická celuloza (E460), hlinitokřemičitan draselný (E555), oxid titaničitý (E171))
draselná sůl acesulfamu (E950)
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Polypropylenový obal: Pastilky uchovávejte v původním obalu, aby byly chráněny před vlhkostí.

Blistr: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabička s 24 pastilkami v blistru z aluminia, potaženého polyamidem (OPA) a polyvinylchloridu s 12 pastilkami v jednom blistru. Balení s ochranným pouzdrům nebo bez ochranného pouzdra.

Barevná polypropylenová krabička s uzávěrem, obsahující vysoušedlo silikagel uzavřený papírovým diskem a obsahující 20 pastilek, v balení po jedné, čtyřech a osmi krabičkách pastilek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

McNeil AB
251 09 Helsingborg
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

87/049/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.1.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.4.2013