

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn. sukls160375/2012

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nicorette Spray 1 mg/dávka
orální sprej, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (vstřík) dodává nicotinum 1 mg v 0,07 ml roztoku.
Jeden ml roztoku obsahuje nicotinum 13,6 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: ethanol (méně než 100 mg ethanolu/dávka).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Orální sprej, roztok

Čirý až lehce opalizující bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nicorette Spray je určen k léčbě závislosti na tabáku u dospělých, ke zmírnění abstinčních příznaků, včetně potlačení touhy po kouření (nikotinu) během pokusu o ukončení kouření. Konečným cílem je trvalé ukončení kouření.

Nicorette Spray by měl být přednostně používán v rámci podpůrného behaviorálního programu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti by měli v průběhu léčby přípravkem Nicorette Spray úplně přestat kouřit.

Dospělí a starší pacienti

V následující tabulce je doporučený časový plán používání orálního spreje v období plné léčby (1. krok) a během snižování dávek (2. a 3. krok). Je možné podávat až 4 dávky za hodinu. Nepřekračovat 2 vstříky při jedné aplikaci a 64 vstříků (4 vstříky za hodinu v průběhu 16 hodin) v rozmezí 24 hodin.

1. krok: 1.- 6. týden

Použijete 1 nebo 2 dávky v době, kdy byste normálně kouřil(a) cigaretu, nebo když máte chuť si zakouřit. Nejdříve vstříkněte jednou, a pokud chuť na cigaretu během několika minut neodezní, vstříkněte podruhé. Jestliže jsou zapotřebí 2 dávky, je možné další dávkování provádět již jako 2 po sobě jdoucí dávky.

Pro většinu kuřáků to znamená přibližně 1-2 dávky každých 30 minut až 1 hodinu.

2. krok: 7.- 9. týden

Začněte snižovat počet dávek za den.

Do konce 9. týdne byste měl(a) používat POLOVINU průměrného počtu dávek za den oproti 1. kroku.

3. krok: 10.- 12. týden

Pokračujte ve snižování počtu dávek za den tak, abyste ve 12. týdnu nepoužíval(a) více než 4 dávky za den. Jakmile snížíte dávku na 2-4 dávky za den, měl(a) byste přestat orální sprej používat.

Příklad: Jestliže obvykle kouříte průměrně 15 cigaret denně, měl(a) byste používat 1-2 dávky nejméně 15krát za den.

Po ukončení 3. kroku může pacientům pomoci vydržet bez cigarety, když budou nadále používat orální sprej při velké chuti si zakouřit. Jednu dávku je možné použít v případě nutkání kouřit, případně provést druhý vstřík, když jedna dávka během několika minut nepomáhá. V této době by neměly být používány více než čtyři dávky denně.

Obecně se nedoporučuje pravidelně používat orální sprej déle než 6 měsíců. Někteří bývalí kuřáci mohou potřebovat delší dobu léčby orálním sprejem, aby nezačali znovu kouřit. Zbývající orální sprej by si měli ponechat pro případ náhlé chuti na cigaretu.

Děti a dospívající

Nepodávejte Nicorette Spray osobám mladším 18 let bez doporučení lékaře. S léčbou přípravkem Nicorette Spray u dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

Způsob podání

Po přečtení instrukcí nasměrujte trysku spreje co nejbliže k otevřeným ústům. Stiskněte horní část dávkovače a jednou vstříknete do úst, vyvarujte se vstříknutí na rty. Pacienti by neměli při vstříku sprej inhalovat, aby se nedostal do dýchacího ústrojí. K dosažení co nejlepších výsledků několik vteřin po vstříku spreje nepolykejte.

Pacienti by neměli při používání orálního spreje jíst ani pít.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na nikotin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodu 6.1.
- Děti do 18 let.
- Nekuřáci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nicorette Spray by neměli používat nekuřáci.

Závislí kuřáci, kteří v nedávné době prodělali infarkt myokardu nebo trpí nestabilní nebo zhoršující se anginou pectoris včetně Prinzmetalovy anginy, závažnými srdečními arytmiemi, nekontrolovanou hypertenzí, nebo nedávno prodělali cévní mozkovou příhodu, by se měli snažit přestat kouřit pomocí nefarmakologické intervence (například pomocí poradenství). Pokud toto selže, je možné zvážit použití orálního spreje, ale vzhledem k omezenému množství údajů o bezpečnosti pro tuto skupinu pacientů, by mělo být případné zahájení léčby pod pečlivým dohledem lékaře.

Diabetes mellitus. Pacienti s diabetes mellitus mají být poučeni, že když přestanou kouřit a začnou používat NRT (nikotinovou náhradní léčbu), je nutná přísnější kontrola glykémie, protože snížení množství katecholaminů uvolňovaných v důsledku působení nikotinu může ovlivnit metabolismus sacharidů.

Alergické reakce: náchylnost k angioedému a kopřivce.

U pacientů, kteří trpí níže uvedenými onemocněními, by měl provést příslušný odborný zdravotnický pracovník hodnocení rizika /přínosu:

- *Poruchy funkce jater:* Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater a/nebo s těžkou poruchou funkce ledvin by měli být při používání přípravku opatrní, protože může dojít k poklesu clearance nikotinu nebo jeho metabolitů a potenciálnímu zhoršení nežádoucích účinků.
- *Feochromocytom a nekontrolovaná hypertyreóza:* Pacienti s nekontrolovanou hypertyreózou nebo feochromocytomem by měli být při používání přípravku opatrní, protože nikotin způsobuje uvolňování katecholaminů.
- *Gastrointestinální onemocnění:* Nikotin může zhoršit příznaky u pacientů s ezofagitidou, žaludečními nebo peptickými vředy; a pacienti s těmito onemocněními by měli být při používání přípravků NRT opatrní.

Nebezpečí u malých dětí: Dávky nikotinu tolerované dospělými a dospívajícími kuřáky mohou u dětí způsobit závažnou toxicitu, která může být fatální. Přípravky s obsahem nikotinu by neměly být ponechány na místě, kde by mohly být zneužity nebo požitý dětmi, nebo kde by s nimi děti mohly manipulovat, viz bod 4.9 Předávkování.

Přenesená závislost: Může se objevit přenesená závislost, je však méně škodlivá a je snadnější se zbavit přenesené závislosti než závislosti na kouření.

Ukončení kouření: Polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené v tabákovém kouři indukují metabolismus léčiv metabolizovaných CYP 1A2 (a potenciálně CYP 1A1). Při ukončení kouření může docházet ke zpomalení metabolismu a následnému zvýšení hladiny těchto léčiv v krvi. To má potenciální klinický význam u přípravků s úzkým terapeutickým rozmezím, obsahujícím např. theofylin, takrin, klozapin a ropinirol. Plazmatická koncentrace dalších léčivých látek částečně metabolizovaných CYP1A2, jako jsou např. imipramin, olanzapin, klomipramin a fluvoxamin, se může rovněž při ukončení kouření zvýšit, třebaže podpůrné údaje chybí a možná klinická důležitost tohoto účinku není známa. Omezené údaje svědčí o možné metabolické indukci flekainidu a pentazocinu kouřením.

Pomocné látky: Orální sprej obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg v jedné dávce.

Je zapotřebí dbát na to, aby při aplikaci orálního spreje nedošlo k zasažení očí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud nebyly definitivně potvrzeny klinicky relevantní interakce mezi nikotinovou substituční léčbou a jinými léky. Nikotin však může potenciálně zvyšovat hemodynamické účinky adenosinu, např. přispívat ke zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence a také zesilovat vnímání bolesti (bolesti na hrudi u anginy pectoris) vyvolané podáním adenosinu, (viz bod 4.4, Odvykání kouření).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Na rozdíl od dobře známých nežádoucích účinků kouření tabáku na oplodnění a těhotenství u lidí, 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. Třebaže kouření může vykazovat nežádoucí účinky na mužskou fertilitu, neexistuje důkaz, že by byla požadována zvláštní antikoncepční opatření u mužů v průběhu NRT.

Těhotenství

Kouření je v průběhu těhotenství spojené s riziky, ke kterým patří např. nitroděložní růstová retardace, předčasný porod nebo narození mrtvého dítěte. Přestat kouřit je jediné nejúčinnější opatření ke zlepšení zdraví těhotné kuřačky a jejího dítěte. Čím dříve se dosáhne abstinence, tím lépe.

Nikotin přechází do plodu a ovlivňuje jeho dýchací pohyby a krevní oběh. Účinek na krevní oběh závisí na výši dávky.

Z tohoto důvodu by měla být těhotná kuřačka vždy poučena o nutnosti přestat kouřit úplně bez užívání nikotinové náhradní léčby. Riziko pokračujícího kouření může znamenat vyšší ohrožení plodu ve srovnání s používáním nikotinových substitučních přípravků v rámci řízeného programu odvykání kouření. Vysoce závislé těhotné kuřačky by měly přípravek Nicorette Spray používat pouze po konzultaci s odborným zdravotnickým pracovníkem.

Kojení

Nikotin se snadno vylučuje do mateřského mléka v množství, které může poškodit dítě dokonce i v terapeutických dávkách. Přípravek Nicorette Spray by proto neměl být používán v období kojení. V případě, že kojící kuřačka nevládne přestat kouřit, měla by používat přípravek Nicorette Spray pouze po konzultaci s odborným zdravotnickým pracovníkem. Ženy by měly přípravek používat ihned po kojení a zachovávat co nejdéle odstup (doporučené jsou 2 hodiny) mezi použitím ústního spreje a příštím kojením.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nicorette Spray nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jedinci, kteří přestávají jakýmkoli způsobem pravidelně používat tabák, mohou očekávat, že budou trpět abstinenci příznaky spojenými s vysazením nikotinu, které zahrnují čtyři nebo více těchto obtíží: dysforie nebo depresivní nálada; nespavost; podrážděnost, frustrace nebo vztek; úzkost; ztížená koncentrace, neklid nebo netrpělivost; snížená srdeční frekvence; a zvýšená chuť k jídlu nebo přírůstek hmotnosti. Tyto příznaky byly pozorovány u osob používajících orální sprej.

Touha po cigaretě s nutkáním kouřit se také považuje za relevantní klinický příznak a za další důležitý faktor vysazení nikotinu při odvykání kouření. Kromě těchto příznaků byly u osob používajících orální sprej pozorovány další příznaky spojené s odvykáním kouření: závrať, presynkopální stavy, kašel, zácpa, ulcerace v ústech, krvácení z dásní a zánět nosohltanu.

Nicorette Spray může způsobit nežádoucí účinky podobné při jiných způsobech podávání nikotinu, a většinou závisí na dávce. U citlivých jedinců se mohou objevit alergické reakce jako např. angioedém, kopřivka nebo anafylaxe.

Místní nežádoucí účinky jsou podobné jako u jiných orálně podávaných přípravků. Během prvních několika dnů léčby se může projevit podráždění v ústech a krku, a zvláště časté je škytání. Při pokračování léčby je obvyklá tolerance.

Denní sběr dat od zkoumaných pacientů v klinických studiích ukázal, že velice běžně se objevující nežádoucí účinky byly hlášeny při zahájení léčby v prvních 2-3 týdnech používání orálního spreje, a poté odezněly.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích orálního spreje zahrnují:

* Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Incidence*</u>	<u>Hlášený nežádoucí účinek</u>
Poruchy nervového systému:	Velmi časté: Méně časté:	Bolest hlavy, dysgeuzie Parestézie
Poruchy oka:	Méně časté: Není známo:	Zvýšená tvorba slz Rozostřené vidění
Srdeční poruchy:	Méně časté: Není známo:	Palpitace Fibrilace síní
Cévní poruchy:	Méně časté:	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	Velmi časté: Méně časté:	Škytavka Dušnost, vodnatý výtok z nosu, bronchospasmus, kýchání, ucpaný nos
Gastrointestinální poruchy:	Velmi časté: Časté: Méně časté:	Nauzea, dyspepsie Zvracení, plynatost, bolest břicha, průjem Gingivitida, glositida
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	Méně časté:	Hyperhidróza, svědění, vyrážka, kopřivka
Poruchy imunitního systému:	Méně časté: Není známo:	Hypersenzitivita Alergické reakce včetně angioedému a anafylaxe
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	Velmi časté: Časté: Méně časté:	Bolest měkkých tkání ústní dutiny a parestézie, stomatitida, nadměrná sekrece slin, pálení rtů, sucho v ústech a/nebo v krku Napětí v krku, únava, bolest na hrudi a nepříjemný pocit Odlupování ústní sliznice, dysfonie

4.9 Předávkování

Pokud je přípravek správně používán, mohou se příznaky předávkování nikotinem objevit u pacientů s nízkým příjmem nikotinu před léčbou, nebo pokud je současně užíván nikotin z jiných zdrojů.

Příznaky předávkování jsou shodné s příznaky akutní otravy nikotinem a zahrnují nevolnost, zvracení, zvýšené slinění, bolest břicha, průjem, pocení, bolest hlavy, závratě, poruchy sluchu a zřetelnou slabost. Při vysokých dávkách může po těchto příznacích následovat hypotenze, slabý a nepravidelný puls, dýchací obtíže, vyčerpání, oběhový kolaps a generalizované křeče.

Dávky nikotinu tolerované dospělými kuřáky během léčby mohou způsobit u malých dětí závažné příznaky otravy a mohou být fatální. Při podezření na otravu nikotinem u dětí je zapotřebí vyhledat lékařskou pohotovost a zahájit okamžitou léčbu.

Léčba předávkování: Je nutné okamžitě ukončit podávání nikotinu a pacienta symptomaticky léčit. Aktivní uhlí snižuje vstřebávání nikotinu v trávicím traktu.

Akutní minimální letální perorální dávka nikotinu pro člověka se předpokládá 40 až 60 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii závislosti na nikotinu, nikotin
ATC kód: N07B A01

Nikotin je agonista na nikotinových receptorech v periferním a centrálním nervovém systému a má výrazné účinky na CNS a kardiovaskulární systém.

Náhlé ukončení vžitého, pravidelného používání tabákových výrobků způsobuje charakteristické syndromy, s abstinenčními příznaky zahrnujícími stav, kdy má pacient velkou chuť na cigaretu (žádostivost kouřit).

Klinické studie ukázaly, že nikotinové substituční přípravky mohou kuřákům pomoci ukončit kouření tím, že zvyšují hladinu nikotinu v krvi a zmírňují tyto abstinenční příznaky.

Oproti nikotinové žvýkačce nebo nikotinové pastilce je vstřebávání nikotinu z orálního spreje rychlejší (viz bod 5.2).

V otevřené jednodávkové zkřížené studii nikotinové žádostivosti u 200 zdravých kuřáků bylo pozorováno, že dvě dávky po 1 mg snížily žádostivost kouřit významněji než nikotinová pastilka 4 mg, počínaje 1 minutou po podání, a rozdíl mezi oběma formami byl pozorován po dobu 10 minut. Nebylo prokázáno, že by vlastnosti přípravku ve spreji činily rozdíl při ukončení kouření.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rozdíly ve způsobu podání mají velký vliv na rychlost a míru vstřebávání.

Farmakokinetika orálního spreje byla studována ve 4 studiích. Studie zahrnovaly 141 subjektů.

Absorpce

Maximální koncentrace 5,3 ng/ml je dosaženo během 13 minut po podání dávky 2 mg. Při srovnání hodnot AUC v době prvních 10 minut po podání převyšují odhadované hodnoty pro orální sprej v dávce 1 a 2 mg hodnoty pro nikotinovou žvýkačku a nikotinovou pastilku v dávce 4 mg (0,48 a 0,64 h*ng/ml oproti 0,33 a 0,33 h*ng/ml).

Výpočty AUC_{∞} ukazují, že biologická dostupnost nikotinu podávaného ve formě orálního spreje je podobná biologické dostupnosti nikotinu ve formě žvýkačky nebo pastilky. AUC_{∞} orálního spreje 2 mg činila 14,0 h*ng/ml ve srovnání s 23,0 h*ng/ml u nikotinové žvýkačky 4 mg a 26,7 h*ng/ml u nikotinové pastilky 4 mg.

Průměrné hodnoty plazmatické koncentrace nikotinu v ustáleném stavu dosahované po podání maximální dávky (tj. 2 dávky orálního spreje 1 mg každých 30 minut) jsou přibližně v rozsahu 28,8 ng/ml ve srovnání s 23,3 ng/ml u nikotinové žvýkačky 4 mg (1 žvýkačka za hodinu) a 25,5 ng/ml u nikotinové pastilky 4 mg (1 pastilka za hodinu).

Distribuce

Distribuční objem nikotinu po nitrožilním podání činí přibližně 2 až 3 l/kg.

Vazba nikotinu na plazmatické bílkoviny je nižší než 5 %. Neočekává se proto, že by změny vazebnosti nikotinu vlivem současného užívání léků nebo narušení plazmatických bílkovin v důsledku nemoci měly významný vliv na farmakokinetiku nikotinu.

Biotransformace

Hlavním orgánem vylučování nikotinu jsou játra, třebaže nikotin metabolizují rovněž ledviny a plíce. Bylo identifikováno více než 20 metabolitů nikotinu a všechny jsou pravděpodobně méně účinné než původní látka.

Kotinin, primární metabolit nikotinu v plazmě, má poločas 15 až 20 hodin a jeho plazmatické koncentrace jsou 10 násobně vyšší než u nikotinu.

Eliminace

Průměrná plazmatická clearance nikotinu je 70 l/hodinu a jeho poločas je 2-3 hodiny.

Primárním metabolitem v moči je kotinin (12 % dávky) a trans-3-hydroxy-kotinin (37 % dávky). Přibližně 10 % nikotinu je vylučováno močí v nezměněné podobě. Až 30 % nikotinu může být v nezměněné podobě vylučováno močí vyšší exkrecí a při acidifikaci moči při pH nižším než 5.

Linearita/nelinearita

Existuje pouze malá odchylka od linearity dávky hodnot AUC_{∞} a C_{max} , která se projevuje při podání jednotlivých 1, 2, 3 a 4 dávek 1 mg orálního spreje.

Porucha funkce ledvin

Progredující závažnost poruchy funkce ledvin souvisí se snížením celkové clearance nikotinu. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byla clearance nikotinu průměrně snížena o 50 %. Zvýšení hladin nikotinu bylo pozorováno u kuřáků podstupujících hemodialýzu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika nikotinu není ovlivněna u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5) a je snížena o 40-50 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7). Informace o subjektech se Child-Pugh skóre > 7 nejsou dostupné.

Starší pacienti

Mírnější snížení celkové clearance nikotinu, které nevyžaduje úpravu dávkování, bylo pozorováno u zdravých starších pacientů.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy na genotoxicitu nikotinu in vitro přinesly převážně negativní výsledky. Výsledky některých testů s vysokými koncentracemi nikotinu byly neprůkazné.

Testy na genotoxicitu in vivo byly negativní.

Testy na zvířatech ukázaly, že expozice nikotinu způsobuje nižší porodní hmotnost mláďat, snížení počtu narozených mláďat a kratší dobu přežití mláďat.

Výsledky studií karcinogenity jednoznačně neprokázaly karcinogenní účinky nikotinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Bezvodý ethanol

Trometamol
Poloxamer 407
Glycerol
Hydrogenuhlíčan sodný
Levomenthol
Mátové aróma
Chladivé aróma
Sukralóza
Draselná sůl acesulfamu
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Objem 13,2 ml roztoku je naplněn do PET lahviček. Jedna lahvička obsahuje 150 dávek po 1 mg. Lahvička je umístěna v dávkovači s mechanickou sprejovou pumpičkou s aktuátorem. Dávkovač je zabezpečen proti manipulaci dětmi.

Velikost balení
1x1 dávkovač, 2x1 dávkovač

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být likvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

McNeil AB
Norrbroplatsen 2, SE-251 09 Helsingborg
Švédsko
Tel.: +46 42 28 80 00
Telefax: +46 42 13 68 50

E-Mail: information@its.jnj.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/(A)

87/605/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

07.11.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU
28.11.2012