

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nicorette Microtab 2 mg resoribletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää 17,1 mg nikotiinibeetadeksiä, joka vastaa 2 mg nikotiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Beetadeksi ( $\beta$ -syklodekstriini) (84,5 mg/resoribletti)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”NIC” ja toiselle puolelle ”2”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tupakkariippuvuuden hoito lievittämällä nikotiinihimoa ja vieroitusoireita ja siten tupakoinnin lopettamisen helpottaminen tupakojilla, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin.

Neuvonta ja tuki parantavat yleensä tupakoinnin lopettamisen onnistumismahdollisuuksia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### *Pediatriset potilaat*

Nuorten (12–17-vuotiaiden) ei pidä käyttää Nicorette Microtab -valmistetta ilman terveydenhuollon ammattilaisen suositusta. Nicorette Microtab ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Nicorette Microtab -hoidon aikana on lopetettava tupakointi kokonaan.

##### *Aikuiset ja iäkkäät*

Nicorette Microtab pannaan kielen alle, jossa se liukenee hitaasti (noin 30 minuutissa). Resoriblettiä ei saa niellä tai pureskella.

Aloitusannostus määritetään yksilöllisesti potilaan nikotiiniriippuvuuden perusteella. Jos nikotiiniriippuvuus on lievä (Fagerströmin testikriteeri tai  $\leq 20$  savuketta/vrk), on käytettävä 2 mg resoriblettiä. Jos nikotiiniriippuvuus on erittäin voimakas (Fagerströmin testikriteeri tai  $> 20$  savuketta/vrk) tai jos tupakoinnin lopettaminen ei ole onnistunut 2 mg vahvuudella, on käytettävä 4 mg vahvuutta (kaksi 2 mg resoriblettiä). Alussa otetaan yksi resoribletti 1–2 tunnin välein; 8–12 resoriblettiä vuorokautta kohti on tavallisesti riittävä määrä. Enimmäisannos on kolmekymmentä 2 mg resoriblettiä vuorokautta kohti.

Hoidon kesto vaihtelee yksilöllisesti ja on normaalisti vähintään 2–3 kuukautta. Tämän jälkeen aloitetaan asteittainen vieroitus resoribleteistä. Hoito lopetetaan, kun annos on enää 1–2 resoriblettiä vuorokaudessa. Mahdollisesti ylijääneet resoribletit kannattaa säilyttää, koska nikotiinihimo voi iskeä yllättäen uudestaan.

Nicorette Microtab -valmisteen säännöllistä käyttöä yli 6 kuukauden ajan ei yleensä suositella. Jotkut tupakoinnin lopettaneista saattavat kuitenkin tarvita pitempiaikaista hoitoa tupakoinnin uudelleen aloittamisen välttämiseksi.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys nikotiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille.
- Ei saa antaa tupakoimattomille henkilöille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tupakoinnin lopettamiseen liittyvät hyödyt ovat suuremmat kuin mitkään nikotiinikorvaushoitoon liittyvät riskit, kun valmistetta annostellaan oikein.

Terveydenhuollon ammattilaisen on tehtävä riski-hyötyarvio potilaille, joilla on jokin seuraavista tiloista:

- *Sydän- ja verisuonitaudit:* Jos tupakasta riippuvaisella henkilöllä on ollut hiljattain sydäninfarkti, epästabiili tai paheneva angina mukaan lukien Prinzmetal'n angina, vaikea sydämen rytmihäiriö, äskettäin tapahtunut aivoverenkierron häiriö tai hoitamaton hypertensio, henkilöä on rohkaistava lopettamaan tupakointi ilman läikeapua (esimerkiksi neuvonnan avulla). Jos tämä epäonnistuu, Nicorette Microtab -valmisteen käyttöä voidaan harkita, mutta koska tiedot turvallisuudesta tällä potilasryhmällä ovat rajalliset, hoidon saa aloittaa vain tarkassa lääkärin valvonnassa.
- *Diabetes mellitus:* Diabetespotilaita on neuvottava tarkkailemaan veren sokeriarvoja säännöllisemmin, kun tupakointi lopetetaan ja nikotiinikorvaushoito aloitetaan, sillä nikotiinin indusoiman katekoliamiinien vapautumisen väheneminen voi vaikuttaa hiilihydraattimetaboliaan.
- *Allergiset reaktiot:* Alttius angioedeemaan ja nokkosihottumaan.
- *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta:* Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä nikotiinin tai sen metaboliittien puhdistuma voi heikentyä ja haittavaikutukset lisääntyä.
- *Feokromosytooma ja huonossa hoitotasapainossa oleva kilpirauhasen liikatoiminta:* Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva kilpirauhasen liikatoiminta tai feokromosytooma, sillä nikotiini aiheuttaa katekoliamiinien vapautumista.
- *Ruoansulatuskanavan sairaus:* Nikotiini voi pahentaa oireita potilailla, joilla on ruokatorvitulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava. Tällöin nikotiinikorvaushoitoa pitää käyttää varoen.
- *Kouristuskohtaukset:* Käytä varoen, jos potilas käyttää kouristuksia ehkäisevää lääkitystä tai jos hänellä on anamneesissa epilepsia, sillä nikotiinin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

*Vaara lapsille:* Tupakoitsijoiden sietämät nikotiiniannokset voivat aiheuttaa lapsille vaikean myrkytyksen ja johtaa jopa kuolemaan. Nikotiinivalmisteita ei saa jättää lasten ulottuville eikä näkyville, ks. kohta 4.9.

*Riippuvuuden siirtyminen:* Riippuvuuden siirtyminen on mahdollista mutta harvinaista.

Korvaushoitovalmisteiden käyttö ei vahingoita terveyttä yhtä paljon kuin tupakointi ja riippuvuudesta eroon pääseminen on helpompaa.

*Tupakoinnin lopettaminen:* Tupakansavun sisältämät polysykliset aromaattiset hiilivedyt indusoivat CYP1A2-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden hajoamista. Tupakoinnin lopettaminen voi hidastaa metaboliaa, minkä seurauksena lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä sellaisten lääkeaineiden kohdalla, joilla on kapea terapeutinen leveys, kuten teofylliinillä, takriinilla, klotsapiinilla ja ropinirolilla. Muiden osittain CYP1A2:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden, kuten imipramiinin, olantsapiinin, klomipramiinin ja fluvoksamiinin pitoisuudet plasmassa saattavat myös suurentua tupakoinnin lopettamisen yhteydessä, vaikkakaan tätä

tukevia tietoja ei ole eikä tämän vaikutuksen mahdollista kliinistä merkitystä näiden lääkkeiden osalta tunneta. Suppeat tiedot viittaavat siihen, että tupakointi voi indusoida myös flekainidin ja pentatsosiinin metaboliaa.

Nicorette Microtab sisältää 84,5 mg beetadeksia ( $\beta$ -syklodekstriini) per resoribletti.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkityksellisiä nikotiinikorvaushoidon ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole aukottomasti osoitettu. Nikotiini saattaa kuitenkin voimistaa adensiinin hemodynaamisia vaikutuksia eli adensiinin antamisesta johtuvaa verenpaineen nousua ja sydämen sykkeen tihentymistä samoin kuin kipureaktioita (angina pectoriksen kaltainen rintakipu).

Katso kohdasta 4.4 lisätietoa tupakoinnin lopettamisen vaikutuksista tiettyjen lääkeaineiden metaboliaan.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehillä ja naisilla*

Tupakoinnilla on tunnetusti haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ja raskauteen. Sen sijaan nikotiinikorvaushoidon vaikutuksista ei ole tietoja. Vaikka tällä hetkellä ei ole katsottu tarpeelliseksi antaa erityisiä ohjeita naisten ehkäisyn tarpeesta, raskautta suunnittelevien naisten on viisainta olla sekä tupakoimatta että käyttämättä nikotiinikorvaushoitoa.

Vaikka tupakoinnilla voi olla haitallisia vaikutuksia miehen hedelmällisyyteen, ei ole näyttöä siitä, että erityisiä ehkäisykeinoja tarvittaisiin miehille nikotiinikorvaushoidon aikana.

##### *Raskaus*

Tupakointi raskauden aikana voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, lapsen syntymisen enneaikaisesti tai kuolleena. Tupakoinnin lopettaminen on ehdottomasti tehokkain yksittäinen keino parantaa sekä raskaana olevan tupakoitsijan että hänen lapsensa terveyttä. Mitä aiemmin tupakoinnin lopettaminen onnistuu, sen parempi.

Nikotiini kulkeutuu sikiöön ja vaikuttaa sikiön verenkiertoon ja hengitysliikkeisiin. Verenkiertoon kohdistuva vaikutus riippuu annoksesta.

Raskaana olevaa tupakoitsijaa on aina kehotettava lopettamaan tupakointi kokonaan ilman nikotiinikorvaushoitoa. Tupakoinnin jatkamisesta aiheutuvat riskit sikiölle saattavat olla suuremmat kuin valvotussa tupakoinnin lopetusohjelmassa käytetystä nikotiinikorvaushoidosta aiheutuvat haitat. Raskaana oleva tupakoitsija ei saa aloittaa resoriblettien käyttöä ennen kuin hän on keskustellut siitä terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

##### *Imetys*

Nikotiini kulkeutuu esteettä rintamaitoon määrinä, jotka voivat vaikuttaa imeväiseen jo hoitoannoksilla. Tämän vuoksi Nicorette Microtab -valmisteen käyttöä on vältettävä imetyksen aikana. Jos tupakoinnin lopettaminen ei ole onnistunut, imettävien tupakoitsijoiden pitäisi aloittaa resoriblettien käyttö vain terveydenhuollon ammattilaisen suosituksesta. Jos nikotiinikorvaushoitoa käytetään imetyksen aikana, resoribletti on otettava heti imetyksen jälkeen ja sitä ei saa ottaa imetystä edeltävien kahden tunnin aikana.

##### *Hedelmällisyys*

Tupakointi lisää hedelmättömyyden riskiä sekä naisilla että miehillä. Tutkimukset ihmisillä ja eläimillä ovat osoittaneet, että nikotiini voi heikentää sperman laatua. Alentunut hedelmällisyys on osoitettu eläimillä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nicorette Microtab -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### *Tupakoinnin lopettamisen vaikutukset*

Tupakoinnin lopettamisen millä tahansa tavalla tiedetään aiheuttavan erilaisia vieroitusoireita. Näihin kuuluvat emotionaaliset ja kognitiiviset oireet, kuten epämiellyttävä olo tai alakuloisuus, unettomuus, ärtyneisyys, turhautuminen tai kiukuntunne, ahdistuneisuus, keskittymisvaikeudet, levottomuus tai kärsimättömyys. Myös fyysisiä oireita, kuten hidastunutta sydämen sykettä, lisääntyntä ruokahalua tai painonnousua, heitehuimausta tai pyörtymistä enteileviä oireita, yskää, ummetusta, verenvuotoa ikenistä tai aftamaisia haavaumia tai nenän ja nielun tulehdusta voi esiintyä. Lisäksi nikotiinihimo on kliinisesti merkityksellinen oire, joka voi johtaa voimakkaaseen tupakanhimoon.

Nicorette Microtab voi aiheuttaa samanlaisia haittavaikutuksia kuin muulla tavoin annosteltu nikotiini. Haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia.

Useimmat potilaiden ilmoittamista haittavaikutuksista ilmenevät ensimmäisten 3–4 hoitoviikon aikana. Hoidon ensimmäisten päivien aikana voi ilmetä suun ja nielun ärsytystä. Lähes kaikki potilaat tottuvat tähän tuntemukseen ensimmäisten päivien jälkeen.

Allergisia reaktioita (kuten anafylaksian oireita) esiintyy harvoin Nicorette Microtab -valmisteen käytön aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset potilailla, joita on hoidettu suuontelon kautta annettavilla nikotiinivalmisteilla, on listattu alla. Yleisyydet on arvioitu kliinisten tutkimusten perusteella haittavaikutuksille, jotka on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yleinen	Yliherkkyys
Tuntematon	Anafylaktinen reaktio
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen	Epänormaalit unet
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Makuaistin häiriöt, tuntoharha (parestesia)
Tuntematon	Kouristuskohtaukset*
<b>Silmät</b>	
Tuntematon	Näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityis
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Sydämentykytys, nopea sydämen syke
Harvinainen	Eteisvärinä
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Punastuminen, korkea verenpaine
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Yskä, hikka, nielun ärsytys
Melko harvinainen	Bronkospasmi, nuha, äänen käheys, hengenahdistus, nenän tukkoisuus, suunielun kipu, aivastelu, kurkun kuristaminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Yleinen	Vatsakipu, suun kuivuminen, ripuli, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, syljen liikaeritys, suutulehdus, oksentelu

Melko harvinainen	Röyhtäily, verta vuotavat ikenet, kielitulehdus, rakkulat ja hilseily suun limakalvolla, suun tuntoharha
Harvinainen	Nielemishäiriö, suun heikentynyt tunto, yökkäily
Tuntematon	Kurkun kuivuminen, maha-suolikanavan vaivat, huulten kipu
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinainen	Liikahikoilu, kutina, ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)
Tuntematon	Angioedeema, punoitus (eryteema)
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Polttava tunne, väsymys
Melko harvinainen	Voimattomuus, rintakipu ja epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus

\*) Kouristuskohtauksia on raportoitu potilailla, jotka käyttävät kouristuksia ehkäisevää lääkitystä tai jos heillä on anamneesissa epilepsia.

#### *Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen*

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita voi ilmetä, jos potilas on ennen hoitoa käyttänyt nikotiinia erittäin vähän tai jos hän käyttää samanaikaisesti myös muita nikotiinia sisältäviä valmisteita.

Yliannostus aiheuttaa samanlaisia oireita kuin akuutti nikotiinimyrkytys: pahoinvointia, oksentelua, lisääntynyttä syljeneritystä, vatsakipua, ripulia, hikoilua, päänsärkyä, heitehuimausta, kuulohäiriöitä ja huomattavaa voimattomuutta. Jos annos on ollut suuri, näiden oireiden lisäksi voi esiintyä hypotensiota, pulssin heikkenemistä ja epäsäännöllisyyttä, hengitysvaikeuksia, syvää uupumusta, verenkiertokollapsia ja kouristuksia.

Aikuisten tupakoitsijoiden hoidon aikana sietämät nikotiiniansiannot voivat aiheuttaa lapsille vaikean myrkytyksen ja johtaa jopa kuolemaan. Lapsella epäilty nikotiinimyrkytys on hätätapaus ja vaatii välitöntä hoitoa.

Yliannostuksen hoito: Nikotiinin käyttö on lopetettava heti ja potilasta on hoidettava oireenmukaisesti. Jos nikotiinia on nieltä paljon, aktiivihäili vähentää nikotiinin imeytymistä maha-suolikanavasta.

Suun kautta nautitun nikotiinin pienimmän tappavan annoksen ihmiselle arvellaan olevan 40–60 mg.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeineet

**ATC-koodi:** N07B A01

Pitkään ja päivittäin jatkuneen tupakkaa sisältävien tuotteiden käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa tyypillisesti vieroitusoireyhtymän, jossa esiintyy vähintään neljä seuraavista oireista: huonovointisuus tai

masentunut mieliala, unettomuus, ärtyneisyys, turhautuneisuus tai kiukuntunne, ahdistus, keskittymisvaikeudet, levottomuus tai kärsimättömyys, hidastunut sydämensyke, lisääntynyt ruokahalu tai painonnousu. Nikotiinin herättämä mielihalu, joka on tunnustettu kliinisesti tärkeäksi oireeksi, on tärkeä tekijä myös nikotiinista vieroittautumisessa.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että nikotiinikorvaushoitovalmisteet voivat auttaa tupakoijaa pidättäytymään tupakoinnista, koska ne lievittävät edellä mainitunlaisia vieroitusoireita.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Nicorette Microtab -valmisteesta imeytyvän nikotiinin määrä riippuu suuonteloon vapautuvasta nikotiinimäärästä ja siitä niellystä määrästä. Suurin osa resoribletistä vapautuvasta nikotiinista imeytyy elimistöön suoraan suuontelon limakalvojen läpi. Resoribletin annon jälkeen nikotiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Niellyn nikotiinin systeeminen biologinen hyötyosuus on pienempi alkureitin eliminaation vuoksi. Siksi hoito Nicorette Microtab -valmisteella tuottaa harvoin suuria ja nopeasti suurenevia nikotiinipitoisuuksia, kuten tupakointi.

Kun potilaalle annostellaan yksi resoribletti kerran tunnissa kymmenen tunnin ajan, vakaassa tilassa mitattu pienin nikotiinipitoisuus plasmassa on suuruusluokkaa 10 ng/ml. *Ad libitum*-käytössä plasman nikotiinipitoisuus on noin 8 ng/ml, joka vastaa noin puolta nikotiinitasosta, joka mitataan lievästi tai keskivaikeasti tupakkariippuvaisilta tupakoijilta.

Kun potilaalle annetaan 1, 2 ja 3 resoribletin kerta-annoksia,  $AUC_{inf:n}$  ja  $C_{max:n}$  annos-lineaarisuus on hieman poikkeava. Poikkeama saattaa johtua siitä, että suuremmista annoksista niellään suurempi osa, joka sitten altistuu alkureitin eliminaatiolle.

Laskimoon annetun nikotiinin jakautumistilavuus on noin 2–3 l/kg.

Alle 5 % nikotiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Siksi muutokset nikotiinin sitoutumisessa, joita samanaikainen lääkitys tai sairaustiloista johtuvat plasman proteiinien muutokset aiheuttavat, eivät oletettavasti vaikuta merkittäväällä tavalla nikotiinin kinetiikkaan.

Nikotiini eliminoituu pääasiassa maksassa. Nikotiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma on noin 70 l/h ja puoliintumisaika noin 2 tuntia. Nikotiini metaboloituu myös munuaisissa ja keuhkoissa. Nikotiinilla on tunnustettu yli 20 metaboliittia, joita kaikkia pidetään vähemmän aktiivisina kuin kantayhdistettä.

Nikotiinin päämetaboliitti plasmassa on kotiniini. Sen puoliintumisaika on 15–20 tuntia ja pitoisuudet ovat kymmenkertaiset nikotiiniin verrattuna.

Päämetaboliitit virtsassa ovat kotiniini (15 % annoksesta) ja trans-3-hydroksikotiniini (45 % annoksesta). Noin 10 % nikotiinista kulkeutuu virtsaan muuttumattomana. Kuitenkin jopa 30 % nikotiinista voi kulkeutua virtsaan muuttumattomana, jos virtsaneritys on runsasta ja virtsan happamuusaste on alle 5.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Etenevään munuaisten vajaatoimintaan liittyy nikotiinin kokonaispuhdistuman pieneneminen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä nikotiinin puhdistuma pienenee keskimäärin 50 %. Tupakoivilla hemodialyysipotilailla on todettu suurentuneita nikotiinipitoisuuksia.

### *Maksan vajaatoiminta*

Nikotiinin farmakokinetiikka ei muutu kirroosipotilailla, joilla maksan vajaatoiminta on lievää (Child–Pughin luokka 5). Nikotiinin puhdistuma pienenee 40–50 % kirroosipotilailla, joilla maksan vajaatoiminta on keskivaikeaa (Child–Pughin luokka 7). Saatavana ei ole tietoja potilaista, joilla Child–Pughin luokka on > 7.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nikotiini oli positiivinen joissakin *in vitro*-genotoksisuustesteissä, mutta samoissa testeissä saatiin myös negatiivisia tuloksia. Nikotiini oli negatiivinen *in vivo*-testeissä. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että nikotiini

lisää implantaation jälkeisiä keskenmenoja ja heikentää sikiön kasvua. Karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet selviä merkkejä nikotiinin tuumorigeenisyydestä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Beetadeksi ( $\beta$ -syklodekstriini)  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Pakkaus koot:

Pahvikotelo, jossa on 30 tai 105 resoriblettiä ja annostelija. Resoribletit on pakattu 15 resoribletin läpipainoliuskoihin. Läpipainoliuska on valmistettu PVC/PVDC-kalvosta ja foliosta, joka koostuu polyesteristä, alumiinista ja paperista. Annostelija on valmistettu polypropyleenistä.

Pahvikotelo, jossa on 20, 30, 90, 100 tai 150 resoriblettiä. Pakkauksessa voi olla erillinen säilytyskotelo. Resoribletit on pakattu 10 resoribletin läpipainoliuskoihin, jotka on valmistettu alumiini/alumiinista.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

McNeil / JNTL Consumer Health (Finland) Oy  
PL 90  
02601 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13759

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. joulukuuta 1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. tammikuuta 2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.6.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nicorette Microtab 2 mg resoriblett, sublingual

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En resoriblett innehåller 17,1 mg nikotinbetadex som motsvarar 2 mg nikotin.

Hjälpämne med känd effekt:

Betadex ( $\beta$ -cyclodextrin) (84,5 mg/resoriblett)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual.

Vit till nästan vit, rund, plan tablett med fasad kant, präglad med "NIC" på ena sidan och "2" på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av tobaksberoende genom att lindra nikotinbegär och abstinenssymptom och därigenom underlätta rökavvänjning hos rökare som är motiverade att sluta röka.

Råd och stöd förbättrar vanligen chansen att lyckas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### *Pediatrisk population*

Nicorette Microtab bör inte användas av ungdomar (12–17 år) utan rekommendation av hälsovårdspersonal. Nicorette Microtab är inte avsett för barn under 12 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts.

Under behandling med Nicorette Microtab bör användaren helt sluta röka.

##### *Vuxna och äldre*

Nicorette Microtab skall placeras under tungan där den långsamt smälter (inom cirka 30 minuter). Resoriblett får inte sväljas eller tuggas.

Startdosen bestäms individuellt utgående från patientens nikotinberoende. Rökare med lågt nikotinberoende (Fagerströms testkriterier eller  $\leq 20$  cigaretter/dygn) bör använda 2 mg resoriblett. Rökare med mycket högt nikotinberoende (Fagerström testkriterier eller  $> 20$  cigaretter/dygn) eller rökare som har misslyckats med att sluta röka med 2 mg resoriblett bör använda 4 mg resoriblett. I början av behandlingen tas en resoriblett med 1–2 timmars mellanrum. I de flesta fall är 8–12 resoribletter per dygn tillräckligt. Den maximala dygnsdosen är 30 stycken 2 mg resoribletter.

Behandlingstiden är individuell; vanligtvis pågår behandlingen minst 2–3 månader. Därefter påbörjas gradvis avvänjning från resoribletter. Behandlingen avslutas när dosen har minskat till 1–2 resoribletter per dygn. Eventuella överblivna resoribletter bör sparas och användas i den händelse att ett plötsligt röksug uppstår.

Regelbunden användning under längre tid än 6 månader rekommenderas i allmänhet inte. Vissa före detta rökare kan dock behöva längre behandling för att inte återgå till rökning.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot nikotin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Får inte ges till barn under 12 år.
- Får inte ges till personer som inte röker.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Fördelarna med att sluta röka väger tyngre än några risker förknippade med nikotinersättningsbehandling då produkten används korrekt.

En risk-nyttabedömning skall göras av hälsovårdspersonal för patienter med följande tillstånd:

- *Kardiovaskulär sjukdom:* Rökare med nyligen genomgången hjärtinfarkt, instabil eller progredierande angina pectoris, inklusive Prinzmetals angina, svåra hjärtarytmier, nyligen genomgången cerebrovaskulär händelse eller okontrollerad hypertension skall uppmanas att sluta röka med hjälp av icke-farmakologiska metoder (som t.ex. rådgivning). Om detta misslyckas kan Nicorette Microtab övervägas, men eftersom data om säkerhet i denna patientgrupp är begränsad skall behandlingen endast inledas under noggrant överinseende av läkare.
- *Diabetes mellitus:* Patienter med diabetes skall uppmanas att kontrollera blodsockernivåerna oftare än vanligt när man slutar röka och börjar använda nikotinersättningsbehandling eftersom en minskad frisättning av nikotininducerade katekolaminer kan påverka kolhydratmetabolismen.
- *Allergiska reaktioner:* Känslighet för angioödem och urtikaria.
- *Nedsatt njur- eller leverfunktion:* Försiktighet krävs om patienten har måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion eller svårt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter kan clearance av nikotin eller dess metaboliter vara reducerat, vilket i sin tur kan leda till ökad risk för biverkningar.
- *Feokromocytom och okontrollerad hypertyreos:* Försiktighet krävs om patienten har okontrollerad hypertyreos eller feokromocytom eftersom nikotin orsakar frisättning av katekolaminer.
- *Sjukdom i magtarmkanalen:* Nikotin kan förvärra symptomen hos patienter som lider av esofagit, magsår eller duodenalsår. Nikotinersättningsbehandling skall användas med försiktighet vid sådana tillstånd
- *Krampanfall:* Använd med försiktighet hos patienter som tar antikonvulsiva medel eller med epilepsi i anamnesen eftersom krampanfall har rapporterats i samband med nikotin (se avsnitt 4.8).

*Fara för barn:* Nikotindoser som rökare tål kan hos barn framkalla svår toxicitet som t.o.m. kan ha dödlig utgång. Produkter som innehåller nikotin skall förvaras utom syn- och räckhåll för barn, se avsnitt 4.9.

*Överfört beroende:* Överfört beroende är möjligt men sällsynt och nikotinersättningsbehandling är inte lika skadligt för hälsan som rökning och beroendet är lättare att bryta än rökberoende

*Rökstopp:* Polycykliska aromatiska kolväten i tobaksrök ökar metabolismen av läkemedel som metaboliseras via CYP1A2. Rökstopp kan leda till långsammare metabolism och därigenom till förhöjda plasmanivåer av dessa läkemedel. Detta kan vara av klinisk betydelse för läkemedel med ett snävt terapeutiskt fönster, t.ex. teofyllin, takrin, klozapin och ropinirol. Plasmanivåerna av andra läkemedel som delvis metaboliseras via CYP1A2, t.ex. imipramin, olanzapin, klomipramin och fluvoxamin skulle också kunna öka vid rökstopp. Data som stöder detta saknas dock och den möjliga kliniska betydelsen av denna effekt för dessa läkemedel är okänd. Begränsad data indikerar att metabolismen av flekainid och pentazocin också skulle kunna induceras av rökning.

Nicorette Microtab innehåller 84,5 mg betadex ( $\beta$ -cyclodextrin) per resoriblett.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta interaktioner mellan nikotinersättningsbehandling och andra läkemedel har definitivt fastställts. Nikotin kan emellertid möjligen öka den hemodynamiska effekten av adenosin, dvs. ökning av blodtryck och hjärtfrekvens samt smärtreaktioner (angina pectoris typ av bröstsmärta) framkallade av adenosin.

Se avsnitt 4.4 för mer information om förändrad metabolism av vissa läkemedel vid rökstopp.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### *Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor*

Till skillnad från rökningens välkända, negativa effekter på fertilitet och graviditet hos människan, är effekterna av nikotinersättningsbehandling okända. Även om det hittills inte har ansetts vara nödvändigt med några särskilda råd beträffande födelsekontroll hos kvinnor, skall kvinnor som försöker att bli gravida helst varken röka eller använda nikotinersättningsbehandling.

Även om rökning kan ha negativa effekter på mannens fertilitet, finns det inga belägg för att män behöver använda särskilda preventivmetoder under nikotinersättningsbehandling.

##### *Graviditet*

Rökning under graviditet är förenad med risker, såsom försämrad intrauterin tillväxt, prematur födsel eller dödlighet. Att sluta röka är den enskilt mest effektiva åtgärden för att förbättra hälsan hos både den gravida rökaren och hennes barn. Ju tidigare rökstopp uppnås desto bättre.

Nikotin passerar över till fostret och påverkar dess cirkulation och andningsmönster. Effekten på cirkulationen är dosberoende.

Gravida rökare skall alltid uppmanas att sluta röka helt, utan att använda nikotinersättningsbehandling. Risken med fortsatt rökning kan dock utgöra en större fara för fostret än användning av nikotinersättningsbehandling inom ramen för ett övervakat rökavvänjningsprogram. Resoribletter får endast användas av gravida rökare efter inrådan av hälsovårdspersonal.

##### *Amning*

Nikotin passerar fritt över till bröstmjölken i sådana mängder att barnet kan påverkas även vid terapeutiska doser. Nicorette Microtab skall därför undvikas under amning. Om rökstopp inte har uppnåtts, skall ammande kvinnor börja använda resoribletter endast efter inrådan av hälsovårdspersonal. Om nikotinersättningsbehandling används under amning skall resoribletten tas direkt efter amning och inte inom två timmar före amning.

##### *Fertilitet*

Rökning ökar risken för infertilitet hos kvinnor och män. Både hos människa och djur har det visats att nikotin kan påverka spermernas kvalitet negativt. Nedsatt fertilitet har visats hos djur.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nicorette Microtab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### *Effekter av rökstopp*

Oavsett rökavvänjningsmetod är en mängd olika symptom förknippade med rökstopp. Dessa inkluderar emotionella och kognitiva symptom, såsom dysfori eller sänkt sinnesstämning, sömnlöshet, irritabilitet, frustration eller ilska, ångest, koncentrationssvårigheter, rastlöshet eller otålighet. Även fysiska symptom kan uppkomma, såsom sänkt hjärtfrekvens, ökad aptit eller viktuppgång, yrsel eller presynkopala symptom, hosta, förstoppning, gingival blödning eller aftösa munsår eller nasofaryngit. Dessutom, och av klinisk relevans, kan nikotinbegär leda till kraftigt tobakssug.

Nicorette Microtab kan orsaka biverkningar liknande dem som uppträder när nikotin administreras på ett annat sätt och dessa är främst dosberoende.

De flesta biverkningar som rapporterats av patienter uppträder vanligen under de första 3–4 veckorna efter behandlingsstart. Under de första behandlingsdagarna kan irritation i mun och svalg upplevas. De flesta patienterna vänjer sig vid känslan efter dessa första dagar.

Allergiska reaktioner (inklusive symptom på anafylaxi) är sällsynt förekommande vid användning av Nicorette Microtab.

De biverkningar som observerats hos patienter som behandlats med orala nikotinläkemedel i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion listas nedan. Frekvenskategorierna har uppskattats från kliniska prövningar för de biverkningar som har identifierats efter marknadsintroduktion.

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga	Överkänslighet
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga	Onormala drömmar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Dysgeusi, parestesi
Ingen känd frekvens	Krampanfall*
<b>Ögon</b>	
Ingen känd frekvens	Dimsyn, ökad lakrimation
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Hjärtklappning, snabb puls, förmaksflimmer
Sällsynta	Förmaksflimmer
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Rodnad, högt blodtryck
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	Hosta, hicka, halsirritation
Mindre vanliga	Bronkospasm, snuva, hes röst, dyspné, nästäppa, orofaryngeal smärta, nysningar, trånghet i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående
Vanliga	Buksmärta, muntorrhet, diarré, dyspepsi, flatulens, hypersalivation, stomatit, kräkningar
Mindre vanliga	Rapningar, gingival blödning, glossit, blåsbildning på munslemhinnan och exfoliering, oral parestesi
Sällsynta	Dysfagi, oral hypoestesi, kväljningar
Ingen känd frekvens	Torr hals, gastrointestinala besvär, läppsmärta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Hyperhidros, pruritus, hudutslag, nässelutslag (urtikaria)
Ingen känd frekvens	Angioödem, rodnad huden (erytem)
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Brännande känsla, trötthet
Mindre vanliga	Asteni, smärta och obehag i bröstet, dysfori

\*) Krampanfall har rapporterats hos patienter som tar antikonvulsiva medel eller med epilepsi i anamnesen.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symptom på överdosering av nikotin kan uppträda hos patienter med litet nikotininlag före behandling eller vid samtidig användning av andra nikotinkällor.

Symptomen vid överdosering är samma som vid akut nikotinförgiftning och inbegriper illamående, kräkningar, ökad salivering, buksmärta, diarré, svettning, huvudvärk, yrsel, hörselrubbningar och påtaglig kraftlöshet. Vid höga doser kan dessa symptom följas av hypotension, svag och oregelbunden puls, andningssvårigheter, total utmattning, cirkulatorisk kollaps och kramper.

Nikotindoser som tolereras av vuxna rökare under behandling kan hos barn framkalla svår förgiftning som kan ha dödlig utgång. Misstänkt nikotinförgiftning hos barn skall betraktas som ett akut tillstånd och behandlas omedelbart.

Behandling av överdosering: Användning av nikotin måste avbrytas omedelbart och patienten skall behandlas symptomatiskt. Om en stor mängd nikotin sväljs, minskar aktivt kol absorptionen av nikotin i magtarmkanalen.

Den minsta letala orala dosen av nikotin hos människa anses vara 40–60 mg

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** Medel vid nikotinberoende,

**ATC-kod:** N07B A01

Abrupt avbruten användning av tobaksprodukter efter en lång period av dagligt bruk kan ge karaktäristiska abstinenssymptom innefattande fyra eller flera av följande symptom: illamående eller nedstämdhet, sömnlöshet, irritabilitet, frustration eller ilska, ångest, koncentrationssvårigheter, rastlöshet eller otålighet, minskad hjärtfrekvens, ökad aptit eller viktökning. Begäret orsakat av nikotin har erkänts vara ett kliniskt viktigt symptom och är en viktig faktor också vid rökavvänjning.

Kliniska studier har visat att nikotinersättningsprodukter kan hjälpa rökare att avstå från rökning genom att lindra abstinenssymptomen som beskrivs ovan.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Mängden nikotin som absorberas från Nicorette Microtab beror på den mängd nikotin som frisätts i munhålan och vad som försvinner genom sväljning. Huvuddelen av det nikotin som frisätts absorberas direkt genom munslemhinnan. Den absoluta biotillgängligheten för nikotin vid sublingual tillförsel är ca 50 %. Den systemiska biotillgängligheten för nedsvälgt nikotin är lägre på grund av första passage-elimination. De höga och snabbt stigande nikotinkoncentrationer som ses vid rökning uppnås därför sällan vid behandling med Nicorette Microtab.

Minimikoncentrationen i plasma av nikotin vid steady state som uppnås efter 10 doser om en resoriblett per timme, är i storleksordningen 10 ng/ml. Efter *ad libitum*-användning är plasmakoncentrationen av nikotin omkring 8 ng/ml, vilket är cirka hälften av den nikotinnivå som uppnås hos låg- till medelberoende rökare.

För enkeldoser om 1, 2 respektive 3 resoribletter föreligger en mindre avvikelse från doslinearitet för  $AUC_{inf}$  och  $C_{max}$ . Avvikelsen kan förklaras av att en större del av de högre doserna nedsväljs och därmed undergår första passage-elimination.

Distributionsvolymen efter intravenös administrering av nikotin är ca 2–3 l/kg.

Mindre än 5 % av nikotinet binds till plasmaproteiner. Andra sjukdomar eller samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar nivån av plasmaproteiner förväntas inte ha någon signifikant effekt på nikotinkinetiken.

Nikotin metaboliseras huvudsakligen i levern och plasmaclearance är i genomsnitt 70 l/timme och halveringstiden är ca 2 timmar. Nikotin metaboliseras också i njurarna och lungorna. Fler än 20 metaboliter av nikotin har identifierats, varav alla anses vara mindre aktiva än nikotin.

Huvudmetaboliten av nikotin i plasma, kotinin, har en halveringstid på 15–20 timmar och koncentrationen är 10 gånger högre än nikotinkoncentrationen.

Huvudmetaboliterna i urin är kotinin (15 % av dosen) och trans-3-hydroxikotinin (45 % av dosen). Cirka 10 % av nikotinet utsöndras oförändrat i urinen. Upp till 30 % av nikotinet kan utsöndras oförändrat i urinen vid ökad diures och surgörning av urinen till under pH 5.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Progredierande njursvikt är förenad med minskat totalt clearance av nikotin. Nikotinclearance minskade i genomsnitt med 50 % hos personer med svår njursvikt. Förhöjda nikotinnivåer har setts hos rökare som genomgår hemodialys.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Nikotins farmakokinetik är opåverkad hos levercirrospatienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass 5) och är nedsatt med 40–50 % hos levercirrospatienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass 7). Det finns ingen information om patienter med Child-Pugh-klass > 7.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Nikotin har visat sig vara genotoxiskt i vissa *in vitro*-tester, men även negativa resultat har erhållits med samma testsystem. Nikotin var dock inte genotoxiskt *in vivo*. Djurförsök har visat att nikotin inducerar avstötning efter befruktning och hämmar fostrets tillväxt. Inga säkra belägg för att nikotin är tumörframkallande har framkommit i karcinogenicitetstester.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Betadex ( $\beta$ -cyclodextrin)  
Krospovidon  
Magnesiumstearat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningsstorlekar:

Pappkartong med 30 eller 105 sublinguala resoribletter tillsammans med en doseringsask. Resoribletterna är förpackade i blister med 15 resoribletter per blisterkarta. Blistret består av PVC/PVDC film och en folie sammansatt av polyester, aluminium och papper. Doseringsasken är gjord av polypropen.

Pappkartong med 20, 30, 90, 100 eller 150 sublinguala resoribletter med eller utan förvaringsfodral. Resoribletterna är förpackade i aluminium/aluminiumblister med 10 resoribletter per blisterkarta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

McNeil / JNTL Consumer Health (Finland) Oy  
PB 90  
02601 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13759

## **10. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7 december 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.6.2023