

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nicorette Icemint 2 mg ja 4 mg imeskelytabletti

Nicorette Fruit 2 mg ja 4 mg imeskelytabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*2 mg imeskelytabletti:* Yksi imeskelytabletti sisältää 2 mg nikotiinia (nikotiiniresinaattina).

*4 mg imeskelytabletti:* Yksi imeskelytabletti sisältää 4 mg nikotiinia (nikotiiniresinaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Imeskelytabletti.

*2 mg imeskelytabletti:* Soikea, valkoinen tai melkein valkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”n” ja toiselle puolelle ”2”. Imeskelytabletin koko on noin 14 x 9 x 7 mm.

*4 mg imeskelytabletti:* Soikea, valkoinen tai melkein valkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”n” ja toiselle puolelle ”4”. Imeskelytabletin koko on noin 14 x 9 x 7 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tupakkariippuvuuden hoito lievittämällä nikotiinihimoa ja vieroitusoireita vähintään 18-vuotiailla tupakoitsijoilla. Lopullisena tarkoituksena on tupakoinnin pysyvä lopettaminen.

Nicorette-imeskelytabletteja on suositeltavaa käyttää käyttäytymistä ohjaavan tukiohjelman yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Imeskelytabletin vahvuus valitaan tupakoitsijan tupakointitottumusten mukaan.

##### Aikuiset

Nicorette 2 mg imeskelytabletit soveltuvat tupakoitsijoille, joilla on lievä nikotiiniriippuvuus (jotka polttavat päivän ensimmäisen savukkeen yli puoli tuntia heräämisen jälkeen tai jotka polttavat enintään 20 savuketta vuorokaudessa).

Nicorette 4 mg imeskelytabletit soveltuvat tupakoitsijoille, joilla on voimakas nikotiiniriippuvuus (jotka polttavat päivän ensimmäisen savukkeen puolen tunnin sisällä heräämisestä tai jotka polttavat yli 20 savuketta vuorokaudessa).

Imeskelytabletteja ei pidä käyttää 9 kuukautta pidempään. Jos käyttäjät tuntevat vielä tarvitsevansa hoitoa, on kysyttävä neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta.

Neuvonta ja tuki parantavat yleensä lopettamisen onnistumismahdollisuuksia.

### *Tupakoinnin lopettaminen välittömästi:*

Käyttäjien pitää lopettaa tupakointi kokonaan imeskelytabletti-hoidon aikana.

Imeskelytabletti otetaan aina silloin, kun tupakanhimoa esiintyy. Imeskelytabletteja on käytettävä riittävä määrä päivittäin, yleensä 8–12 kappaletta vuorokaudessa. Enimmäisannos on 15 imeskelytablettia vuorokaudessa.

Hoidon kesto on yksilöllinen, mutta imeskelytablettien käyttöä suositellaan jatkettavaksi vähintään 6 viikkoa, jotta tupakointiin liittyvä tapa saadaan katkaistua. Tämän jälkeen nikotiiniannosta vähennetään asteittain pienentämällä päivittäin käytettyjen imeskelytablettien määrää. Hoito lopetetaan, kun päivittäinen kulutus on 1–2 imeskelytablettia.

Mahdollisesti ylijääneet imeskelytabletit kannattaa säilyttää, koska nikotiinihimo voi iskeä yllättäen uudestaan. Imeskelytabletti otetaan tupakanhimon iskiessä täydellisen tupakoimattomuuden ylläpitämiseksi.

### *Tupakoinnin lopettaminen vähitellen:*

Tupakoitsijoille, jotka eivät halua tai eivät kykene lopettamaan tupakointia välittömästi.

Imeskelytabletteja käytetään tupakointijaksojen välillä tupakanhimon hillitsemiseksi tarkoituksena pidentää tupakoimattomia jaksoja ja vähentää tupakointia mahdollisimman paljon.

Päivittäinen imeskelytablettien määrä riippuu potilaan tarpeista. Enimmäisannos on 15 imeskelytablettia päivässä.

Jos päivittäisten savukkeiden lukumäärän vähentäminen ei ole onnistunut 6 viikon jälkeen, pitää kääntyä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Tupakoinnin vähentämisen tarkoitus on johtaa tupakoinnin lopettamiseen. Tupakoinnin lopettamista on yritettävä niin pian kuin tupakoitsija tuntee olevansa valmis siihen, mutta viimeistään 6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun päivittäinen savukkeiden määrä on laskenut sellaiselle tasolle, jolta potilas tuntee voivansa lopettaa tupakoinnin kokonaan, noudatetaan edellä annettuja ohjeita (ks. Tupakoinnin välitön lopettaminen).

Jos tupakoinnin lopettamista ei ole yritetty 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, on käännyttävä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

### Pediatriset potilaat

Nuorten (12–17-vuotiaiden) ei pidä käyttää Nicorette-imeskelytabletteja ilman terveydenhuollon ammattilaisen suositusta. Nicorette-imeskelytabletteja ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille.

Nicorette-imeskelytablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

### Antotapa

Suونتeloon.

Yksi imeskelytabletti laitetaan suuhun ja annetaan liueta. Imeskelytablettia siirretään suussa säännöllisin välein puolelta toiselle, kunnes se on kokonaan liuennut (noin 16–19 minuutin ajan). Imeskelytablettia ei saa pureskella tai niellä kokonaisuena.

Ei saa syödä tai juoda, kun imeskelytabletti on suussa.

## **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 yleensä suuremmat kuin mitkään nikotiinikorvaushoitoon liittyvä 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, epästabili tai paheneva angina mukaan lukien Prinzmetalin angina, vaikea sydämen rytmihäiriö, äskettäin tapahtunut aivoverenkierron häiriö tai hoitamaton hypertensio, henkilöä on rohkaistava lopettamaan tupakointi ilman lääkettä (esimerkiksi neuvonnan avulla). Jos tämä epäonnistuu, Nicorette-imeskelytablettien 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 ja maksan vajaatoiminta:* Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta ja/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 katekolamiinien vapautumista.
- *Ruoansulatuskanavan sairaus:* Niely nikotiini voi pahentaa oireita potilailla, joilla on ruokatorvitulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava. Tällöin suun kautta otettavaa nikotiinikorvaushoitoa pitää käyttää varoen.

#### Pediatriset potilaat

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

*Tupakoinnin lopettaminen:* Tupakansavun sisältämät polysykliset aromaattiset hiilivedyt indusoivat CYP 1A2-entsyymin (ja mahdollisesti myös CYP 1A1:n) välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden hajoamista. Tupakoinnin lopettaminen voi hidastaa metaboliaa, jonka 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.

*Riippuvuuden siirtyminen:* Riippuvuuden siirtyminen on harvinaista. Korvaushoitovalmisteiden käyttö ei vahingoita terveyttä yhtä paljon kuin tupakointi ja riippuvuudesta eroon pääseminen on helpompaa.

*Apuaineet:* Nicorette-imeskelytabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

#### 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 adenosiniin

hemodynaamisia vaikutuksia eli adenosiniin 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 ennenaikaisesti 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 sen hengityseläimiin ja verenkiertoon. Verenkiertoon kohdistuva vaikutus riippuu annoksesta.

Raskaana olevaa tupakoitsijaa on aina kehoitettava 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 Nicorette-imeskelytablettien 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-imeskelytablettien käyttöä on vältettävä imetyksen aikana. Jos tupakoinnin lopettaminen ei ole onnistunut, imettävien tupakoitsijoiden pitäisi aloittaa imeskelytablettien käyttö vain terveydenhuollon ammattilaisen suosituksesta. Jos nikotiinikorvaushoitoa käytetään imetyksen aikana, imeskelytabletti on otettava heti imetyksen jälkeen ja sitä ei saa ottaa imetystä edeltävien kahden tunnin aikana.

##### *Hedelmällisyys*

Tupakointi lisää hedelmättömyyden riskiä sekä naisilla että miehillä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että nikotiini voi heikentää ihmisen sperman laatua. Heikentynyt sperman laatu ja alentunut hedelmällisyys on osoitettu rotilla (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Nicorette-imeskelytableteilla ei ole haitallista vaikutusta tai niillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Nikotiinikorvaushoitoa käyttävien on kuitenkin otettava huomioon, että tupakoinnin lopettaminen voi aiheuttaa muutoksia käyttäytymisessä.

#### **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 painon nousua, 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-imeskelytabletit voivat aiheuttaa samanlaisia haittavaikutuksia kuin muulla tavoin annosteltu nikotiini.

Useimmat potilaiden ilmoittamista haittavaikutuksista ilmenevät hoidon alkuvaiheessa ja ovat pääasiassa annoksesta riippuvaisia. Suun ja nielun ärsytystä voi esiintyä, mutta useimmat potilaat tottuvat siihen käytön jatkuessa.

Allergisia reaktioita (mukaan lukien anafylaksian oireita) esiintyy harvoin Nicorette-imeskelytablettien 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.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen mukaan alenevassa järjestyksessä: 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 yleisyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Raportoitu haittavaikutus</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yleinen	Yliherkkyys
Tuntematon	Allergiset reaktiot mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen	Epänormaalit unet
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Makuaistin häiriöt, tuntoharha (parestesia)
<b>Silmät</b>	
Tuntematon	Näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelneesten erityminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Sydämentykytys, nopea sydämen syke, eteisvärinä
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Punastuminen, korkea verenpaine
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Yskä, hikka, nielun ärsytys
Melko harvinainen	Bronkospasmi, äänen käheys, hengenahdistus, nenän tukkoisuus, suu- ja nielun kipu, aivastelu, kurkun kuristaminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, suun/nielun ja kielen ärsytys
Yleinen	Vatsakipu, suun kuivuminen, ripuli, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, syljen liikaeritys, suutulehdus, oksentelu, närästys
Melko harvinainen	Röyhtäily, 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	Punoitus (eryteema)
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Polttava tunne, väsymys
Melko harvinainen	Voimattomuus, rintakipu ja epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus

#### *Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen*

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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

Suun kautta nautitun nikotiinin pienimmän tappavan annoksen ihmiselle arvellaan olevan 40–60 mg. Kun valmistetta käytetään ohjeen mukaan, yliannostuksen oireita voi ilmetä, jos potilas on ennen hoitoa käyttänyt nikotiinia erittäin vähän tai jos hän käyttää samanaikaisesti myös muita nikotiinia sisältäviä valmisteita.

#### *Pediatriset potilaat*

Aikuisten tupakoitsijoiden hoidon aikana sietämät nikotiiniannokset voivat aiheuttaa lapsille vaikeita myrkytysoireita ja johtaa jopa kuolemaan. Lapsella epäilty nikotiinimyrkytys on hätätapaus ja vaatii välitöntä hoitoa.

#### *Oireet*

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 loppuvaiheen kouristuksia.

#### *Yliannostuksen hoito*

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeaineet, ATC-koodi: N07BA01  
(Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeaineet: N07BA, nikotiini 01.)

Nikotiini on pääalkaloidi tupakkatuotteissa ja luonnollisesti esiintyvä autonominen aine. Se on nikotiinireseptorien agonisti ääreis- ja keskushermostossa ja sillä on voimakkaita keskushermostollisia ja kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Nikotiinia sisältävien tupakkatuotteiden käyttö aiheuttaa

riippuvuutta. Käytön lopettaminen aiheuttaa nikotiinihimoa ja vieroitusoireita, kuten tupakanhimoa, alakuloisuutta, unettomuutta, ärtyneisyyttä, turhautuneisuutta tai kiukuntunnetta, ahdistuneisuutta, keskittymisvaikeuksia, levottomuutta ja lisääntyneitä ruokahalua tai painon nousua. Imeskelytabletit korvaavat osan tupakasta saatavasta nikotiinista ja auttavat vähentämään tupakanhimoa ja vieroitusoireita.

Nikotiini-imeskelytableteilla tehdyistä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavat tupakoinnin lopettaneiden potilaiden määrät:

Hoidon kesto	Nikotiini-imeskelytabletti 2 mg			Nikotiini-imeskelytabletti 4 mg		
	Lääkevalmiste	Plasebo	Korjattu ristitulosuhde (odds ratio, huomioitu tutkimuskeskuksista johtuvat erot)	Lääkevalmiste	Plasebo	Korjattu ristitulosuhde (odds ratio, huomioitu tutkimuskeskuksista johtuvat erot)
6 viikkoa	46,0 %	29,7 %	2,10	48,7 %	20,8 %	3,69
6 kuukautta	24,2 %	14,4 %	1,96	23,6 %	10,2 %	2,76

Bioekvivalenssitutkimuksessa suurin osa tutkimushenkilöistä saivat lievitystä tupakanhimoaan vähintään 5 minuuttia Nicorette-imeskelytabletin ottamisen jälkeen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Nicorette-imeskelytabletit liukenevat täysin suuontelossa, josta nikotiini imeytyy täydellisesti elimistöön suuontelon limakalvojen läpi tai nielläään. Imeskelytabletti liukenee kokonaan tyypillisesti 16–19 minuutissa. Huippupitoisuus plasmassa on noin 5 ng/ml Nicorette 2 mg ja noin 8 ng/ml Nicorette 4 mg imeskelytabletin kerta-annoksen jälkeen. Nicorette-imeskelytablettien nieleminen ohjeita noudattamatta (pureskelemalla ja nielemällä heti tai jonkin ajan kuluttua) johtaa hitaampaan ja jonkin verran huonompaan nikotiinin imeytymiseen.

### *Jakautuminen*

Koska nikotiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (4,9–20 %), sen jakautumistilavuus on suuri (2,5 l/kg). Nikotiinin jakautuminen kudoksiin riippuu pH:sta. Korkeimmat nikotiinipitoisuudet voidaan havaita aivoista, vatsasta, munuaisista ja maksasta.

### *Biotransformaatio*

Nikotiinilla on suuri määrä metaboliitteja, jotka kaikki ovat vaikutukseltaan vähemmän aktiivisia kuin kanta-aine. Nikotiini metaboloituu pääasiassa maksassa, mutta myös munuaiset ja keuhkot metaboloivat nikotiinia. Nikotiinin metaboloituu pääosin kotiniiniksi, mutta myös nikotiini N-oksidiiksi. Kotiniinin puoliintumisaika on 15–20 tuntia ja sen pitoisuudet veressä ovat nikotiinipitoisuuteen verrattuna kymmenkertaiset. Kotiniini hapettuu trans-3-hydroksikotiniiniksi, jota esiintyy virtsassa nikotiinin metaboliiteista eniten. Sekä nikotiini että kotiniini glukuronisoituvat.

### *Eliminaatio*

Nikotiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia (vaihteluväli 1–4 tuntia). Nikotiinin kokonaispuhdistuma on noin 62–89 l/h. Nikotiinin ei-renaalisen puhdistuman arvioidaan olevan noin 75 % kokonaispuhdistumasta. Nikotiini ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan virtsaan. Nikotiinin erittyminen munuaisten kautta riippuu virtsan pH:sta – mitä happamampi pH, sitä suurempi määrä erittyy muuttumattomana.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nikotiinin yleinen toksisuus on hyvin tunnettu ja se on otettu huomioon suositellussa annostuksessa. Nikotiini ei ollut mutageeninen asianmukaisissa tutkimuksissa. Karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet selviä merkkejä nikotiinin tumorigenisyydestä. Tiineillä koe-eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa nikotiinilla havaittiin emälle toksisia vaikutuksia ja sen seurauksena lievää sikiötoksisuutta. Muita havaittuja vaikutuksia olivat muun muassa pre- ja postnataalisien kasvun hidastuminen sekä keskushermoston postnataalisien kehittymisen viivästyminen ja muuttuminen.

Jyrsijänäärillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että nikotiini voi pienentää munanjohtimissa olevien varhaismunasolujen määrää ja seerumin estradiolipitoisuutta sekä aiheuttaa useita muutoksia munasarjoissa ja kohdussa. Urosrotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että nikotiini voi pienentää kivesten painoa, pienentää korjautuvasti Sertolin solujen lukumäärää ja heikentää spermatogeneesiä sekä aiheuttaa useita muutoksia lisäkiveksessä ja siemenjohtimessa.

Näitä vaikutuksia havaittiin vain silloin, kun nikotiinialtistus oli suurempi kuin suositeltuina määrinä käytettyjen Nicorette-imeskelytablettien aikaansaama altistus.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Imeskelytablettiä:*

Mannitoli (E421)

Ksantaanikumi

Sumukuivattu Winterfresh RDE4-149 (Arabikumi (E414), piparminttu-, mentoli- ja eukalyptolimakuaineet)<sup>1</sup>

Tuttifruitti-makuaine<sup>2</sup>

Arabikumi (E414)<sup>2</sup>

Vedetön natriumkarbonaatti (E500)(i)

Sukraloosi (E955)

Asesulfaamikalium (E950)

Magnesiumstearaatti (E470b)

*Päällyste:*

Hypromelloosi (E464)

Winterfresh RDE4-149 (piparminttu-, mentoli- ja eukalyptolimakuaineet)<sup>1</sup>

Tuttifruitti-makuaine<sup>2</sup>

Titaanidioksidi (E171)

Sukraloosi (E955)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kaliumalumiinisilikaatti (E555)

Asesulfaamikalium (E950)

Polysorbaatti 80 (E433)

*1) Nicorette Icemint, 2) Nicorette Fruit*

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Polypropeenipurkki: 3 vuotta

Läpipainopakkaus: 2 vuotta (*vain Nicorette Icemint*)

### **6.4 Säilytys**

Polypropeenipurkki: Säilytä imeskelytabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. (*vain Nicorette Icemint*)

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



Polypropeenipurkki, joka sisältää 20 imeskelytablettia. Purkki sisältää kuivausaineena silikageeliä ja siinä on auki napsautettava korkki. Pakkauskoot: 20 (1x20), 80 (4x20) tai 160 (8x20) imeskelytablettia.

Pahvipakkaus, joka sisältää 24 imeskelytablettia. Imeskelytabletit on pakattu polyamidilla (OPA) ja polyvinyylidikloridilla laminoituihin alumiiniläpipainoliuskoihin. Yksi läpipainoliuska sisältää 12 imeskelytablettia. Pakkaus saattaa sisältää säilytyskotelon. (*vain Nicorette Icemint*)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste voi aiheuttaa haittaa vesiympäristölle. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

McNeil, a division of Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie 2  
02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

*Nicorette Icemint 2 mg: 29264*

*Nicorette Icemint 4 mg: 29265*

*Nicorette Fruit 2 mg: 34482*

*Nicorette Fruit 4 mg: 34483*

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

*Nicorette Icemint: 20. tammikuuta 2012*

*Nicorette Fruit: 22. syyskuuta 2017*

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

*Nicorette Icemint: 7. marraskuuta 2016*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.7.2019