

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonnic Peppermint 1 mg/suihke sumute suuonteloon, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

0,07 millilitraa liuosta sisältää 1 mg nikotiinia, mikä vastaa 1 milligrammaa nikotiinia suihketta kohti.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: etanoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumute suuonteloon, liuos

Kirkas liuos, joka tuoksuu hieman piparmintulta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zonnic Peppermint on tarkoitettu tupakkariippuvuuden hoitoon nikotiininhimoa vähentämällä ja vieroitusoireita lievittämällä ja helpottamalla siten tupakoinnin lopettamista siihen motivoituneilla tupakoijilla tai tupakoinnin vähentämisen helpottamiseen tupakoijille, jotka eivät kykene lopettamaan tai eivät halua lopettaa tupakointia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Suihkauta 1–2 suihketta posken ja hampaiden väliin, kun tavallisesti polttaisit savukkeen tai kun tunnet tupakanhimoa. Ota ensin yksi suihkeet ja jos tupakanhimo ei häviä muutaman minuutin kuluessa, ota toinen suihkeet. Jos tarvitset 2 suihketta, jatkossa voit ottaa 2 suihketta jokaisella annostelukerralla. Useimmat tupakoitsijat tarvitsevat 1–2 suihketta 30 minuutin – 1 tunnin välein. Suusumutetta voidaan käyttää enintään 4 suihketta tunnissa. Kerralla saa käyttää korkeintaan 2 suihketta ja vuorokaudessa korkeintaan 64 suihketta (4 suihketta tunnissa 16 tunnin aikana).

Pediatriset potilaat

Nuorten (12–17-vuotiaiden) ei pidä käyttää Zonnic Peppermint -valmistetta ilman terveydenhuollon ammattilaisen suositusta.

Zonnic Peppermint ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille.

Tupakoinnin lopettaminen

Hoidon kesto on yksilöllinen. Hoitoa on tavallisesti jatkettava vähintään 3 kuukauden ajan. Tämän jälkeen suusumutteen käyttöä vähennetään vähitellen. Hoito lopetetaan, kun annostus on vähentynyt 1–2 suihkaukseen vuorokaudessa. Zonnic Peppermint -suusumutetta ei yleensä suositella käytettäväksi säännöllisesti pidempään kuin 1 vuoden ajan. Pidempi hoitoaika saattaa olla joissakin tapauksissa tarpeen retkahduksen välttämiseksi. Jäljelle jäänyt suusumute on syytä säilyttää, koska tupakanhimo saattaa ilmaantua äkillisesti.

Tupakoinnin vähentäminen

Zonnic Peppermint -suusumutetta käytetään tupakointikertojen välisen ajan pidentämiseen, jotta tupakointi vähenisi mahdollisimman paljon. Potilaan on syytä hakea apua terveydenhuollon ammattilaiselta, jos hän ei ole kyennyt vähentämään savukkeiden määrää 6 viikon hoidon jälkeen.

Tupakoinnin lopettamista on yritettävä heti, kun tupakoija on siihen motivoitunut, mutta kuitenkin viimeistään 6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaan on syytä kääntyä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen, jos hän ei kykene yrittämään tosissaan tupakoinnin lopettamista 9 kuukauden kuluessa. Zonnic Peppermint -suusumutetta ei yleensä suositella käytettäväksi säännöllisesti pidempään kuin 1 vuoden ajan. Osa aiemmin tupakoineista saattaa tarvita suusumutehoitoa pidempään retkahduksen välttämiseksi. Jäljelle jäänyt suusumute on syytä säilyttää, koska tupakanhimo saattaa ilmaantua äkillisesti.

Antotapa

Sumute suuonteloon suihkautetaan posken ja hampaiden väliin. Käännä sumuttimen suutin sivulle, ja kohdista suutin posken ja hampaiden väliin. Suihkauta 1–2 kertaa. Vaihtelee poskea käyttökertojen välillä.

Älä syö tai juo, kun annostelet sumutetta suuonteloon.

Käyttätymisterapeutin neuvonta ja tuki parantavat yleensä onnistumisen mahdollisuuksia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ei saa antaa henkilöille, jotka eivät ole koskaan käyttäneet tupakkatuotteita.
- Ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

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, 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, suusumutteen 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 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 katekoliamiinien vapautumista.
- *Ruoansulatuskanavan sairaus:* Nikotiini voi pahentaa oireita potilailla, joilla on ruokatorvitulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava. Tällöin 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.

Riippuvuuden siirtyminen: Riippuvuuden siirtyminen on mahdollista, mutta korvaushoitovalmisteiden käyttö ei vahingoita terveyttä yhtä paljon kuin tupakointi, ja riippuvuudesta eroon pääseminen on helpompaa.

Tupakoinnin lopettaminen: Tupakansavun sisältämät polysykliset aromaattiset hiilivedyt indusoivat CYP1A2-entsyymiin (ja mahdollisesti myös CYP1A1: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. 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.

Apuaineet: Suusumute sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg annosta kohti.

Sumutteen joutumista silmiin on vältettävä, kun sumutetta annostellaan suuonteloon.

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) (ks. kohta 4.4)

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 sikiön verenkiertoon ja hengityselimiin. 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 Zonnic Peppermint -suusumutteen käyttöä ennen kuin hän on keskustellut siitä terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Imetys

Nikotiini kulkeutuu esteettä rintamaitoon määrinä, jotka voivat vaikuttaa imeväiseen jo hoitoannoksilla. Tämän vuoksi Zonnic Peppermint -suusumutteen käyttöä on vältettävä imetyksen aikana. Jos tupakoinnin lopettaminen ei ole onnistunut, imettävien tupakoitsijoiden pitäisi aloittaa Zonnic Peppermint -suusumutteen käyttö vain terveydenhuollon ammattilaisen suosituksesta. Annos on otettava heti imetyksen jälkeen ja seuraavaan imetykseen on jätettävä mahdollisimman pitkä aika (suositus 2 tuntia).

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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zonnic Peppermint -suusumutteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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, lisääntynyttä 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.

Zonnic Peppermint -suusumute voi aiheuttaa samanlaisia haittavaikutuksia kuin muulla tavoin annosteltu nikotiini. Haittavaikutukset ovat pääasiassa annoksesta riippuvaisia. Allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa, urtikariaa tai anafylaksia, saattaa esiintyä niille altilla henkilöillä.

Paikalliset käytöstä johtuvat haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin muilla suun kautta annosteltavilla lääkevalmisteilla. Hoidon ensimmäisten päivien aikana voi esiintyä suun ja nielun ärsytystä ja hikka on erityisen yleistä. Kun hoitoa jatketaan, siedettävyys muuttuu normaaliksi.

Tutkimuspotilasta päivittäin kerätyt tiedot osoittivat, että hyvin yleisesti esiintyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin suusumutteen käytön ensimmäisten 2–3 viikon aikana, ja haittavaikutukset vähenivät ajan myötä.

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 arviointiin).

Elinjärjestelmä	Raportoitu haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Yliherkkyys
Tuntematon	Allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Epänormaalit unet
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Makuaistin häiriöt, tuntoharha (parestesia)
Silmät	
Tuntematon	Näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelneesten erity
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys, nopea sydämen syke, eteisvärinä
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Punastuminen, korkea verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hikka, nielun ärsytys
Melko harvinainen	Bronkospasmi, nuha, äänen käheys, hengenahdistus, nenän tukkoisuus, suunielun kipu, aivastelu, kurkun kuristaminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Yleinen	Vatsakipu, suun kuivuminen, ripuli, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, syljen liikaeritys, suutulehdus, oksentelu
Melko harvinainen	Röyhtäily, vertavuotavat ikenet, kielitulehdus, rakkulat ja hilseily suun limakalvolla, suun tuntoharha
Harvinainen	Nielemishäiriö, suun heikentynyt tunto, yökkäily
Tuntematon	Kurkun kuivuminen, maha-suolikanavan vaivat, huulten kipu
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Liikahikoilu, kutina, ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)
Tuntematon	Punoitus (eryteema)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Polttava tunne, väsymys
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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kun valmistetta käytetään ohjeen mukaan, potilaalle saattaa ilmaantua nikotiinin yliannostuksen oireita, jos nikotiinin saanti on ollut vähäistä ennen hoitoa tai jos potilas saa nikotiinia samanaikaisesti muista lähteistä.

Yliannostuksen oireita ovat akuutista nikotiinimyrkytyksestä aiheutuvat oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, lisääntynyt syljeneritys, vatsakipu, ripuli, hikoilu, päänsärky, heitehuimaus, kuulohäiriöt ja huomattava heikkous. Suurten annosten yhteydessä saattaa esiintyä näiden oireiden lisäksi hypotensiota, sydämenlyöntien heikkenemistä ja epäsäännöllisyyttä, hengitysvaikeuksia, voimakasta uupumusta, verenkiertokollapsi ja kouristuskohtauksia.

Pediatriset potilaat

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

Yliannostuksen hoito: Nikotiinin antaminen on lopetettava heti ja potilasta on hoidettava oireenmukaisesti. Jos nikotiinia on nielty paljon, lääkehiili 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 lääkkeaineet, ATC-koodi: N07B A01

Nikotiini on ääreis- ja keskushermoston nikotiinireseptorien agonisti ja sillä on voimakkaita keskushermostollisia ja kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Tupakkaa sisältävien valmisteiden käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa tyypillisiä oireita, vieroitusoireita ja tupakanhimoa.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että nikotiinikorvausvalmisteet voivat auttaa tupakoijia tupakoinnin lopettamisessa tällaisia vieroitusoireita lievittämällä.

Nikotiinipurukumiin tai -imeskelytabletteihin verrattuna suusumutteen kautta annettu nikotiini imeytyy nopeammin (ks. kohta 5.2).

Tupakanhimoa selvittäneessä avoimessa vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa, johon osallistui 48 tervettä tupakoijaa, todettiin että yksi ja kaksi annosta Zonnic 1 mg sumutetta suuonteloon vähensivät tupakointihalua merkittävästi enemmän kuin 4 mg:n nikotiini-imeskelytabletti 1 minuutin kuluttua valmisteen antamisesta. Lääkemuodon – sumute suuonteloon, liuos – ominaisuuksilla ei ole osoitettu olevan mitään merkitystä tupakoinnin lopettamisen suhteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suusumutteesta vapautuvasta nikotiiniannoksesta imeytyvän nikotiinin määrä riippuu suuonteloon vapautetun ja sieltä niellyn nikotiinin määrästä. Suurin osa vapautetusta nikotiinista imeytyy posken

limakalvon läpi. Ensikierron metabolia pienentää niellyn nikotiinin systeemistä biologista hyötyosuutta.

Suusumutteen yhdestä suihkauksesta vapautuu normaalisti noin 1 mg nikotiinia.

Suuhun annetun nikotiinisumuteannoksen jälkeen nikotiinia oli määritettävissä 4 minuutin kuluttua (ensimmäinen tutkittu aikapiste). Samassa tutkimuksessa nikotiinia ei todettu 4 minuutin kuluttua nikotiinia sisältäneen imeskelytabletin antamisesta. Yhden joko 1 mg:n tai 2 mg:n sumuteannoksen jälkeen mediaani t_{max} oli 30 minuuttia (vaihteluväli 4–120 minuuttia). 1 mg:n kerta-annoksen jälkeen enimmäispitoisuus plasmassa oli 3,1 ng/ml ja AUC_{inf} -arvo 10 h*ng/ml ja 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen vastaavasti 5,2 ng/ml ja 17 h*ng/ml.

Jakautuminen

Laskimoon annetun nikotiinin jakautumistilavuus on noin (2–)3 l/kg ja puoliintumisaika noin 2 tuntia. Plasman proteiinipitoisuuteen vaikuttavat sairaudet tai siihen vaikuttavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö eivät oletettavasti vaikuta merkittävästi nikotiinin kinetiikkaan.

Biotransformaatio

Nikotiini metaboloituu pääasiassa maksassa, ja puhdistuma plasmasta on keskimäärin noin 70 l/tunti. Nikotiini metaboloituu myös munuaisissa ja keuhkoissa. Metaboliitteja on tunnistettu yli 20, mutta niiden ei katsota olevan yhtä tehokkaita kuin nikotiini. Nikotiinin pääasiallinen metaboliitti on kotiniini, jonka puoliintumisaika on 15–20 tuntia ja jonka pitoisuus plasmassa on nikotiiniin nähden 10-kertainen. Plasman proteiineihin sitoutuu alle 5 %.

Eliminaatio

Pääasialliset metaboliitit virtsassa ovat kotiniini (15 % annoksesta) ja trans-3-hydroksikotiniini (45 % annoksesta). Noin 10 % nikotiinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Nikotiinista saattaa erittyä jopa 30 % virtsaan, kun virtsaneritys lisääntyy ja virtsa happamoituu (pH < 5).

Erityiset potilasryhmät

Vaikean munuaisten vajaatoiminnan oletetaan vaikuttavan nikotiinin kokonaispuhdistumaan.

Nikotiinin farmakokinetiikka ei muutu lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child-pisteet 5) ja vähenee keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla maksakirroosipotilailla (Child-pisteet 7). Nikotiinipitoisuuden on havaittu suurenevan tupakoivilla hemodialyysihoidon saavilla potilailla.

Nikotiinin kokonaispuhdistuman on osoitettu vähenevän hieman terveillä, iäkkäillä käyttäjillä, mutta annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Nikotiinin kinetiikassa ei ole havaittu eroja miesten ja naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nikotiini oli positiivinen joissakin geenitoksisuuskoeksissa *in vitro*, mutta samoissa testijärjestelmissä esiintyi myös negatiivisia tuloksia. Nikotiini oli negatiivinen kokeissa *in vivo*. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että nikotiini aiheuttaa alkiokuolemia implantaation jälkeen ja hidastaa sikiöiden kasvua. Karsinogeenisuusmääritysten tuloksista ei saatu selkeää näyttöä nikotiinin tuumorigeenisestä vaikutuksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sukraloosi
Minttuaromiaine

Etanoli
Glyseroli
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumhydroksidi
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasista tai muovista (PET) valmistettu pullo, jossa on polypropeeninen käyttölaite. Yksi pullo sisältää joko 3 ml (40 suihketta) tai 15 ml (200 suihketta) liuosta.

Pakkauskoot:
40 suihketta
200 suihketta
400 (2 x 200) suihketta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Niconovum AB
Box 31008
SE-200 49 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.08.2016
Uudistamispäivämäärä: 16.11.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonnic Pepparmint 1 mg/spray, munhålespray

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

0,07 ml innehåller 1 mg nikotin, motsvarande 1 mg nikotin/spraydos.

Hjälpämne med känd effekt: etanol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munhålespray

Klar lösning med svag doft av pepparmint.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av tobaksberoende genom att lindra nikotinbegär och abstinensbesvär och därigenom underlätta rökavvänjning hos rökare som är motiverade att sluta eller för att underlätta rökreduktion hos rökare som inte kan eller är ovilliga att sluta röka.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Munhålesprayen sprayas 1-2 gånger mellan kinden och tänderna när en cigarett normalt skulle ha röckts eller om rökbegär uppstår. Om rökbegäret inte upphör några minuter efter en sprayning, kan en andra sprayning tas. Om 2 sprayningar krävs fortsatt med 2 sprayningar vid varje doseringstillfälle.

De flesta rökare behöver 1-2 sprayningar var 30:e minut till en gång i timmen. Upp till 4 sprayningar per timme kan tas. Mer än 2 sprayningar per doseringstillfälle eller 64 sprayningar (4 sprayningar per timme under 16 timmar) under en 24-timmars period bör inte tas.

Pediatrisk population

Zonnic Pepparmint munhålespray bör inte användas av ungdomar (12-17 år) annat än på inrådan från hälso- och sjukvårdspersonal. Zonnic Pepparmint munhålespray ska inte användas av barn under 12 år.

Rökavvänjning

Behandlingstiden är individuell. I normalfallet bör behandlingen pågå i minst 3 månader. Därefter reduceras nikotindosen successivt. Behandlingen bör avslutas när dosen minskat till 1-2 sprayningar per dag. Regelbunden användning av Zonnic Pepparmint munhålespray längre än 1 år rekommenderas normalt inte. I vissa fall kan längre behandlingstid vara nödvändig för att undvika återfall till rökning. Överbliven munhålespray bör sparas, eftersom rökbegär plötsligt kan uppkomma.

Rökreduktion

Zonnic Pepparmint munhålespray används mellan rökperioder för att förlänga rökfria intervaller och med syftet att minska rökningen så mycket som möjligt. Om en minskning av antalet cigaretter per dag inte har uppnåtts efter 6 veckor bör professionell hjälp sökas.

Försök att sluta röka bör göras så snart rökaren känner sig beredd, dock inte senare än 6 månader efter behandlingsstart. Om det inte är möjligt att göra ett allvarligt försök att sluta röka inom 9 månader efter behandlingsstart bör professionell hjälp sökas. Regelbunden användning av Zonnic Pepparmint munhålespray längre än 1 år rekommenderas normalt inte. Vissa före detta rökare kan dock behöva behandling med munhålespray under en längre tid för att inte återgå till rökning. Överbliven munhålespray bör sparas, eftersom rökbegär plötsligt kan uppkomma.

Administreringssätt

Munhålesprayen sprayas mellan kinden och tänderna. Vrid spraypipen till sidan. Rikta sedan spraypipen mellan kinden och tänderna. Spray 1-2 gånger och skifta mellan vänster och höger kind.

Man ska inte äta eller dricka samtidigt som man använder munhålesprayen.

Råd och stöd förbättrar vanligtvis chansen att lyckas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- De som aldrig har använt tobak.
- Barn under 12 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Fördelarna med att sluta röka uppväger eventuella risker som är förknippade med korrekt administrerade nikotinläkemedel.

En risk-nyttabedömning bör göras av lämplig hälso- och sjukvårdspersonal för användare med följande tillstånd:

- *Kardiovaskulär sjukdom: Rökare med nyligen genomgången hjärtinfarkt, instabil eller progredierande angina pectoris, inklusive Prinzmetals angina, allvarliga hjärtarytmier, nyligen genomgången cerebrovaskulär händelse och/eller som lider av okontrollerad hypertoni ska uppmanas att sluta röka med hjälp av icke-farmakologiska behandlingar (som rådgivning). Om detta misslyckas, kan Zonnic Pepparmint övervägas men eftersom data om säkerhet i denna patientgrupp är begränsad, ska behandlingen endast inledas under noggrant överinseende av läkare.*
- *Diabetes mellitus.* Patienter med diabetes mellitus ska uppmanas att kontrollera blodsockernivåerna oftare än vanligt när man slutar röka och man börjar använda nikotinläkemedel eftersom en minskad frisättning av nikotininducerade katekolaminer kan påverka kolhydratmetabolismen.
- *Allergiska reaktioner:* Känslighet för angioödem och urtikaria.
- *Nedsatt njur- och leverfunktion:* Används med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och/eller gravt 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 hypertyreoidism:* Används med försiktighet av patienter med okontrollerad hypertyreoidism eller feokromocytom eftersom nikotin orsakar frisättning av katekolaminer.

- *Magtarmsjukdom:* Nikotin kan förvärra symtomen hos patienter som lider av esofagit, gastriskt eller peptiskt magsår, och nikotinläkemedel ska användas med försiktighet vid sådana tillstånd.

Pediatrik population

Fara för barn: Nikotindoser som rökare tål kan hos barn framkalla allvarlig toxicitet som kan vara dödlig. Produkter som innehåller nikotin ska inte lämnas åtkomliga så att de kan hanteras eller intas av barn, se avsnitt 4.9 Överdoseriing.

Överfört beroende: Överfört beroende är sällsynt men är både mindre skadligt och lättare att bryta än rökberoende.

Rökstopp: Polycykliska aromatiska kolväten i tobaksrök ökar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP 1A2 (och möjligen av CYP 1A1). När en rökare slutar röka kan detta leda till långsammare metabolism och därigenom förhöjda blodnivåer av dessa läkemedel. Detta är 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. Begränsade data indikerar att metabolismen av flekainid och pentazocin också skulle kunna induceras av rökning.

Hjälpämnen: Munhålesprayen innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per spraydos.

Iakttag försiktighet så att spray inte kommer i ögonen vid administrering av munhålesprayen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta interaktioner mellan nikotinläkemedel och andra läkemedel har definitivt fastställts. Nikotin kan emellertid möjligen öka den hemodynamiska effekten av adenosin, dvs. ökning av blodtryck och hjärtfrekvens samt ökad smärtskänslighet (angina pectoris typ av bröstsmärta) framkallad av adenosin (se avsnitt 4.4, Rökstopp).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/ preventivmedel hos män och kvinnor

Till skillnad från tobaksrökens välkända, negativa effekter på befruktning och graviditet hos människan, är effekterna av terapeutisk nikotinbehandling okända. Även om det hittills inte har ansetts vara nödvändigt med några särskilda råd beträffande födelsekontroll hos kvinnor, ska kvinnor som försöker att bli gravida helst vare sig röka eller använda nikotinläkemedel.

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

Graviditet

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

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

Gravida rökare ska därför alltid uppmanas att sluta röka helt, utan att använda nikotinläkemedel. Risken med fortsatt rökning kan dock utgöra en större fara för fostret än användning av nikotinläkemedel inom ramen för ett övervakat rökavvänjningsprogram. Zonnice Pepparmint bör endast användas av gravida rökare efter inrådan från hälso-och sjukvårdspersonal.

Amning

Nikotin passerar fritt över i bröstmjolk i sådana mängder att barnet kan påverkas även vid terapeutiska doser. Zonnic Pepparmint bör därför undvikas under amning. Om rökstopp inte har uppnåtts, ska ammande kvinnor börja använda Zonnic Pepparmint endast på inrådan av hälso- och sjukvårdspersonal. Kvinnor ska då ta munhålesprayen direkt efter amning och låta det gå så lång tid som möjligt (förslagsvis 2 timmar) mellan användningen av munsprayen och nästa amning.

Fertilitet

Rökning ökar risken för infertilitet hos kvinnor och män. *In vitro*-studier har visat att nikotin kan påverka human spermie kvalitet negativt. Försämrade spermie kvalitet och minskad fertilitet har visats hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zonnic Pepparmint har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Effekter av rökavvänjning

Oavsett rökavvänjningsmetod är en mängd olika symtom förknippade med upphörande av vanemässigt tobaksbruk. Dessa inkluderar emotionella och kognitiva effekter såsom dysfori eller sänkt sinnesstämning, insomni, irritabilitet, frustration eller ilska, oro, koncentrationssvårigheter och rastlöshet eller otålighet. Även fysiska effekter kan uppkomma såsom sänkt hjärtfrekvens, ökad aptit eller viktuppgång, yrsel eller presynkopala symtom, hosta, förstoppning, gingival blödning eller aftösa munsår eller nasofaryngit. Dessutom, och av klinisk relevans, kan nikotinbegär leda till kraftigt behov att röka.

Zonnic Pepparmint kan orsaka biverkningar liknande de som uppträder när nikotin administreras på annat sätt och dessa är främst dosberoende. Allergiska reaktioner såsom angioödem, urtikaria eller anafylaxi kan uppträda hos känsliga personer.

Lokala biverkningar är liknande de som ses vid användning av andra orala beredningar. Under de första dagarna i behandlingen kan irritation i mun och hals uppträda och hicka är särskilt vanligt. Besvären avtar normalt vid fortsatt användning.

Daglig insamling av data från försökspersoner visade att mycket vanligt förekommande biverkningar rapporterades med början under de 2-3 första veckorna med munhålesprayen, och minskade därefter.

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

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)

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner inklusive angioödem och anafylaxi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Dysgeusi, parestesi
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn, ökad lakrimation

Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtklappning, takykardi, förmaksflimmer
Blodkärl	
Mindre vanliga	Blodvallning, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hicka, halsirritation
Mindre vanliga	Bronkospasm, rinorré, dysfoni, dyspné, nästäppa, orofaryngeal smärta, nysningar, trånghet i halsen
Magtarmkanalen	
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, kvälningar
Ingen känd frekvens	Torr hals, gastrointestinala besvär, läppsmärta
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hyperhidros, pruritus, hudutslag, urtikaria
Ingen känd frekvens	Erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Brännande känsla, trötthet
Mindre vanliga	Asteni, obehag i bröstet och smärta, sjukdomskänsla

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid användning enligt ordination, kan symtom på överdosering med nikotin förekomma om patienten har låg nikotinkonsumtion före behandling eller använder andra nikotinkällor samtidigt.

Symtomen på överdosering är desamma som symtomen på akut nikotinförgiftning såsom illamående, ökad salivutsöndring, buksmärtor, diarré, svettning, huvudvärk, yrsel, hörsel förändring och uttalad svaghetskänsla. Vid höga doser kan dessa symtom följas av lågt blodtryck, svag och oregelbunden puls, andningssvårigheter, utmattning, cirkulatorisk kollaps och generella kramper.

Pediatrik population

Nikotindoser som tolereras av vuxna rökare under pågående behandling kan orsaka allvarliga förgiftningssymtom hos små barn som kan få dödlig utgång. Misstänkt nikotinförgiftning hos barn ska betraktas som ett akut tillstånd och behandlas omedelbart.

Behandling vid överdosering: All nikotintillförsel stoppas omedelbart och patienten skall behandlas symtomatiskt. Om alltför stor mängd nikotin sväljs, minskar aktivt kol absorptionen av nikotin i magtarmkanalen.

Den akuta 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: N07BA01

Nikotin är en nikotinreceptoragonist i perifera och centrala nervsystemet och har uttalade centralnervösa och kardiovaskulära effekter.

Plötsligt avbrott i invand, regelbunden användning av tobaksprodukter leder till det karakteristiska syndromet med abstinenssymtom som inbegriper ett starkt rökbegär. Kliniska studier har visat att nikotinläkemedel kan hjälpa rökare att avstå från rökning genom att lindra dessa symtom.

Absorptionen av nikotin från munhålespray är snabbare än från nikotintuggummi eller nikotinsugtablett (se avsnitt 5.2).

I en öppen, singeldos, crossover studie på 48 friska rökare avseende röksug, observerades att en eller två sprayningar av 1mg Zonic munhålespray signifikant reducerade rökbegäret jämfört med nikotinsugtabletter 4mg vid 1 minut efter administrering. Någon skillnad avseende antalet rökare som slutat röka har inte påvisats specifikt för sprayen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mängden frisatt nikotin som absorberas från munhålesprayen beror på den mängd nikotin som frisätts i munhålan och den mängd som sväljs. Huvuddelen av det nikotin som frisätts absorberas genom munslemhinnan. Den systemiska biotillgängligheten för nedsvält nikotin är lägre på grund av första-passage elimination.

I normalfallet frigörs ca 1 mg nikotin från en spraydos munhålespray.

Upptaget av nikotin från munhålespray uppmättes vid 4 min, som också var den första testade tidpunkten. I samma studie uppmättes inget nikotinuptag vid 4 min efter administrering av nikotinsugtabletter. Tiden för median T_{max} var 30 min (intervall 4 -120 minuter) efter administrering av en spraydos på antingen 1 eller 2 mg. Maximal plasmakoncentration var 3.1 respektive 5.2 ng/ml och AUC inf var 10 respektive 17 h*ng/ml efter en spraydos på 1 eller 2 mg.

Distribution

Distributionsvolymen efter i.v. administrering av nikotin är omkring (2-3) l/kg och halveringstiden är ca 2 tim. Andra sjukdomar eller samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar nivån av plasmaproteiner förväntas inte ha någon signifikant effekt på nikotinkinetiken.

Metabolism

Nikotin metaboliseras i huvudsak i levern och plasmaclearance är i genomsnitt omkring 70 l/timme. Nikotin metaboliseras också i njurar och lungor. Mer än 20 metaboliter har identifierats och alla tros vara mindre aktiva än nikotin. Huvudmetaboliten är kotinin som har en halveringstid på 15-20 timmar och som ger ca 10 gånger högre plasmakoncentrationer än nikotin. Nikotinetns plasmaproteinbindning är mindre än 5 %.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Starkt nedsatt njurfunktion antas påverka total clearance av nikotin.

Nikotins farmakokinetik är opåverkad hos levercirrospatienter med svag leverfunktions-nedsättning (Child Pugh score 5) och minskad hos levercirrospatienter med moderat leverfunktions-nedsättning (Child Pugh score 7). Förhöjda nikotinnivåer har setts hos rökande hemodialyspatienter.

En mindre reduktion av total clearance av nikotin har visats hos friska, äldre användare, justering av dosen är dock inte nödvändig.

Inga skillnader i nikotinkinetik har observerats mellan män och kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nikotin har visat positiva resultat i några genotoxiska studier *in vitro* men det finns även negativa resultat med samma testsystem. Nikotin visade negativa resultat vid tester *in vivo*. Djurstudier har visat att nikotin ger upphov till post-implantationsförlust och hämning av fostrets tillväxt.

Resultat från karcinogenicitetstester har inte visat några tydliga bevis på en tumörframkallande effekt för nikotin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sukralos
Mintsmakämne
Etanol
Glycerol
Kaliumdivätefosfat
Natriumhydroxid
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av glas eller plast (PET) med spraymunstycke av polypropylen. 1 flaska innehåller 3 ml (40 sprayningar) eller 15 ml (200 sprayningar).

Förpackningsstorlekar:

40 sprayningar

200 sprayningar

400 (2x200) sprayningar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Niconovum AB
Box 31008
200 49 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.08.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 16.11.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.09.2021