

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nicorettequick 1 mg/erogazione, spray oromucosale, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un' erogazione libera 1 mg di nicotina in 0,07 ml di soluzione. 1 ml di soluzione contiene 13,6 mg di nicotina.

#### Eccipienti con effetto noto:

Etanolo 7.1 mg/erogazione

Propilene glicole 11 mg/erogazione

Idrossitoluene butilato 363 ng/erogazione

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Spray oromucosale, soluzione

Soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nicorettequick è utilizzato per il trattamento della dipendenza da tabacco negli adulti, mediante sollievo dei sintomi di astinenza da nicotina, compreso il desiderio di fumare durante un tentativo di interruzione del fumo o per ridurre l'abitudine al fumo prima di interrompere definitivamente di fumare. L'obiettivo finale è l'interruzione permanente dell'uso di tabacco. L'uso di Nicorettequick deve essere preferibilmente affiancato a un programma di supporto comportamentale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il supporto e la terapia comportamentale aumentano di solito la percentuale di successo.

##### *Adulti e anziani*

È possibile utilizzare fino a 4 erogazioni ogni ora. Non superare 2 erogazioni per ciascun dosaggio e 64 erogazioni (4 erogazioni ogni ora nell'arco di 16 ore) in un periodo di 24 ore.

##### *Brusca Interruzione del fumo*

Per fumatori che vogliono e sono pronti a smettere di fumare immediatamente.

I soggetti devono smettere di fumare completamente durante il trattamento con Nicorettequick.

Il grafico seguente illustra la tempistica di utilizzo raccomandata per lo spray oromucosale durante il trattamento completo (fase I) e durante le fasi di riduzione (fase II e fase III).

#### **Fase I: settimane da 1 a 6**

Utilizzare 1 o 2 erogazioni quando si sarebbe fumata una sigaretta oppure se si riscontra il desiderio di fumare. Se una sola erogazione non consente di controllare il desiderio di fumare entro pochi minuti, erogare

una seconda erogazione. Se sono necessarie 2 erogazioni, in futuro sarà possibile erogare 2 erogazioni consecutive.

La maggior parte dei fumatori avrà bisogno di 1 o 2 erogazioni ogni 30 minuti o 1 ora.

### **Fase II: settimane da 7 a 9**

Iniziare a ridurre il numero di erogazioni giornaliere. Entro la fine della settimana 9, i soggetti devono aver DIMEZZATO il numero medio di erogazioni giornaliere utilizzati nella fase I.

### **Fase III: settimane da 10 a 12**

Continuare a ridurre il numero di erogazioni giornaliere in modo che, nella settimana 12, i soggetti non utilizzino più di 4 erogazioni al giorno. Quando i soggetti hanno ridotto il numero di erogazioni a 2-4 al giorno, si deve interrompere l'utilizzo dello spray oromucosale.

Esempio: se in media si fumano 15 sigarette al giorno, devono essere utilizzati 1-2 erogazioni almeno 15 volte nel corso della giornata.

Come ausilio per proseguire l'interruzione del fumo dopo la fase III, i soggetti possono continuare a utilizzare lo spray oromucosale nelle situazioni in cui sono fortemente tentati di fumare. È possibile utilizzare una sola erogazione nelle situazioni in cui si avverte l'urgenza di fumare, con una seconda erogazione se la prima non ha sortito alcun effetto entro alcuni minuti. In questa fase, non si devono utilizzare più di quattro erogazioni al giorno.

*Cessazione graduale attraverso la progressiva riduzione del fumo.*

Per fumatori che non vogliono o non sono pronti per una brusca interruzione del fumo.

Lo spray oromucosale può essere usato tra una sigaretta e l'altra al fine di prolungare gli intervalli liberi dal fumo e con lo scopo di ridurre il fumo il più possibile. Il paziente deve essere consapevole che un uso non appropriato dello spray può aumentare gli effetti avversi.

Una sigaretta deve essere sostituita con una dose (1-2 erogazioni) e un tentativo di smettere di fumare deve essere fatto non appena il fumatore si sente pronto e comunque non oltre 12 settimane dall'inizio del trattamento. Se una riduzione del consumo di sigarette non viene raggiunta dopo 6 settimane di trattamento, deve essere consultato un operatore sanitario. Dopo la cessazione del fumo, il numero di erogazioni al giorno deve essere ridotto gradualmente. Quando i soggetti hanno ridotto la somministrazione a 2-4 erogazioni al giorno, lo spray oromucosale deve essere sospeso.

Si sconsiglia l'uso regolare dello spray oromucosale oltre i 6 mesi. Alcuni ex fumatori possono avere bisogno di un trattamento più lungo con lo spray oromucosale per evitare di riprendere a fumare. Lo spray oromucosale residuo deve essere conservato per l'utilizzo in caso di improvviso desiderio di fumare.

### **Popolazione pediatrica**

Non somministrare Nicorettequick a soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non si ha esperienza nel trattamento di adolescenti di età inferiore a 18 anni con Nicorettequick.

### **Metodo di somministrazione**

Dopo la preparazione, puntare il beccuccio spray quanto più possibile vicino alla bocca. Premere con fermezza la parte superiore del dosatore e rilasciare un'erogazione all'interno della bocca, evitando le labbra. I soggetti non devono inalare durante l'erogazione, per evitare che lo spray venga nebulizzato nelle vie respiratorie. Per risultati ottimali, non deglutire per alcuni secondi dopo l'erogazione.

I soggetti non devono assumere cibo o bevande contemporaneamente all'assunzione dello spray oromucosale.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla nicotina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Bambini al di sotto dei 18 anni.
- Soggetti che non hanno mai fumato.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nicorettequick non deve essere utilizzato dai non fumatori.

I benefici derivanti dallo smettere di fumare sono superiori agli eventuali rischi associati alla corretta somministrazione di una terapia sostitutiva della nicotina (NRT).

Una valutazione del rischio-beneficio deve essere fatta da personale medico appropriato, per i pazienti con le seguenti condizioni:

- *Patologie cardiovascolari: i fumatori dipendenti che hanno avuto recentemente infarto miocardico, angina instabile o aggravata, inclusa angina di Prinzmetal, aritmie cardiache gravi o accidente cerebrovascolare recente e/o chi soffre di ipertensione non controllata*, devono essere incoraggiati a smettere di fumare tramite interventi di tipo non farmacologico (ad esempio, la consulenza). Se questi ultimi hanno esito negativo, è possibile prendere in considerazione l'assunzione dello spray oromucosale ma, poiché i dati sulla sicurezza in questo gruppo di pazienti sono limitati, il trattamento deve essere iniziato solo sotto stretta supervisione medica.
- *Diabete mellito*. I pazienti affetti da diabete mellito devono essere avvisati di controllare più attentamente del solito i livelli ematici di glucosio in caso di interruzione del fumo e inizio della NRT, in quanto la riduzione del rilascio della catecolamina indotto dalla nicotina può influire sul metabolismo dei carboidrati.
- *Reazioni allergiche*: predisposizione all'angioedema e all'orticaria.
- *Danno renale e compromissione epatica*: utilizzare con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave e/o danno renale grave, in quanto potrebbe verificarsi una diminuzione della clearance della nicotina o dei suoi metaboliti, con la possibilità di un aumento degli effetti avversi.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato*: utilizzare con cautela in caso di ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma, in quanto la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Patologia gastrointestinale*: la nicotina può esacerbare i sintomi nei pazienti affetti da esofagite, ulcere gastriche o peptiche; con tali condizioni le preparazioni di NRT devono essere utilizzate con cautela.

#### Popolazione pediatrica

*Pericolo nei bambini*: dosi di nicotina tollerate dai fumatori possono provocare tossicità grave nei bambini, con esiti anche fatali. I prodotti che contengono nicotina non devono essere lasciati in luoghi in cui potrebbero essere manipolati o ingeriti da bambini; vedere il paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

*Dipendenza trasmessa*: la dipendenza trasmessa può verificarsi, ma è meno dannosa e più semplice da interrompere rispetto alla dipendenza dal fumo.

*Interruzione del fumo*: gli idrocarburi aromatici policiclici nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci metabolizzati da CYP1A2 (e probabilmente da CYP1A1). Quando un fumatore smette di fumare, può manifestare un rallentamento del metabolismo, con il conseguente aumento dei livelli di tali farmaci nel sangue. Ciò risulta potenzialmente più rilevante a livello clinico per i prodotti con una finestra terapeutica ristretta, come teofillina, tacrina, clozapina e ropinirolo. Con la cessazione dell'uso di tabacco, la concentrazione plasmatica degli altri medicinali metabolizzati in parte da CYP1A2 (ad esempio, imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina) può aumentare, sebbene i dati a supporto di questa teoria siano scarsi e il possibile significato clinico di tale effetto per tali medicinali sconosciuto. Una quantità limitata di dati indica che il fumo può indurre il metabolismo di flecainide e pentazocina.

*Eccipienti*: Questo medicinale contiene circa 7 mg di alcol (etanolo) per ogni erogazione, che è equivalente a

97 mg per mL. La quantità per un' erogazione è equivalente a meno di 2 mL di birra o 1 mL di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non avrà alcun effetto significativo. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per erogazione, cioè è essenzialmente 'senza sodio'. Questo medicinale contiene 11 mg di propilene glicole per ciascuna erogazione, equivalente a 150 mg/mL. A causa della presenza di Idrossitoluene butilato, Nicorettequick può causare reazioni cutanee localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

Si deve fare attenzione ad evitare il contatto dello spray oromucosale con gli occhi durante la somministrazione.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non è stata ancora confermata alcuna interazione clinicamente significativa tra la terapia sostitutiva a base di nicotina e altri farmaci. Tuttavia, la nicotina può aumentare gli effetti emodinamici dell'adenosina, vale a dire l'aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, nonché aumentata risposta dolorosa (dolore toracico tipo angina pectoris) provocati dalla somministrazione di adenosina (vedere il paragrafo 4.4, Interruzione del fumo).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Donne in età fertile /Contracezione negli uomini e nelle donne*

Gli effetti avversi del fumo di tabacco sul concepimento e la gravidanza umana sono noti, mentre gli effetti del trattamento terapeutico a base di nicotina sono sconosciuti. Pertanto, dal momento che fino ad oggi non sono state ritenute necessarie raccomandazioni specifiche riguardanti la necessità di contraccezione femminile, la condizione più prudente per le donne che intendono iniziare una gravidanza è non fumare e non fare uso di NRT.

Per quanto riguarda gli uomini, è noto che il fumo possa provocare effetti avversi sulla fertilità maschile, ma non vi sono evidenze della necessità di misure contraccettive particolari da parte degli uomini durante il trattamento NRT.

##### *Gravidanza*

Il fumo durante la gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, parto prematuro o parto di un feto morto. L'interruzione del fumo è l'unico intervento veramente efficace per migliorare la salute della fumatrice in gravidanza e del bambino. Prima si raggiunge l'astinenza, migliori saranno gli esiti.

La nicotina viene trasmessa al feto, con conseguenze sui movimenti respiratori e la circolazione di quest'ultimo. L'effetto sulla circolazione dipende dalla dose.

Di conseguenza, alla fumatrice in gravidanza si deve sempre consigliare di smettere completamente di fumare senza fare ricorso alla terapia sostitutiva a base di nicotina. Il rischio della prosecuzione del fumo può comportare pericoli più gravi per il feto rispetto all'uso dei prodotti sostitutivi a base di nicotina in un programma controllato di cessazione dell'uso di tabacco. L'uso di Nicorettequick da parte di una fumatrice in gravidanza deve essere intrapreso solo dietro consiglio di un operatore sanitario.

##### *Allattamento*

La nicotina passa liberamente nel latte materno in quantità tali da interessare il bambino, anche a dosi terapeutiche. Di conseguenza, si deve evitare di assumere Nicorettequick durante l'allattamento. Se non si riesce a smettere di fumare, l'uso di Nicorettequick da parte di fumatrici in allattamento deve essere intrapreso solo dietro consiglio di un operatore sanitario. Le donne devono assumere il prodotto subito dopo aver allattato e attendere più tempo possibile (si suggerisce 2 ore) prima della poppata successiva.

##### *Fertilità*

Il fumo aumenta il rischio di infertilità in donne e uomini. Studi in vitro hanno dimostrato che la nicotina può influenzare negativamente la qualità dello sperma umano. Nei ratti, è stata dimostrata la fertilità ridotta e la qualità dello sperma compromessa.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nicorettequick ha un'influenza trascurabile o nulla sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### *Effetti dell'astinenza da nicotina*

Indipendentemente dai mezzi utilizzati, una varietà di sintomi sono noti per essere associati alla sospensione dell'uso abituale di tabacco. Questi includono effetti emotivi o cognitivi come disforia o umore depresso; insonnia; irritabilità, frustrazione o rabbia; ansia; difficoltà di concentrazione e irrequietezza o impazienza. Possono manifestarsi anche effetti fisici come una diminuzione della frequenza cardiaca; aumento dell'appetito o di peso, capogiri o sintomi presincopale, tosse, costipazione, sanguinamento gengivale o ulcerazione aftosa, o rinofaringite. Inoltre, e di importanza clinica, il desiderio di nicotina può causare un impulso profondo a fumare.

Nicorettequick può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina assunta in altri modi e dipendenti principalmente dalla dose. Negli individui predisposti, possono verificarsi reazioni allergiche quali angioedema, orticaria o anafilassi.

Gli effetti avversi locali della somministrazione sono simili a quelli osservati con altre forme assunte per via orale. Nei primi giorni del trattamento, può verificarsi irritazione di bocca e gola; anche il singhiozzo è un effetto particolarmente comune. L'assuefazione è normale con l'uso prolungato.

La raccolta giornaliera dei dati dai soggetti dello studio ha dimostrato che gli eventi avversi più comuni sono stati segnalati con un'insorgenza nelle prime 2-3 settimane di uso dello spray oromucosale, per poi diminuire.

Le reazioni avverse osservate con formulazioni di nicotina per uso oromucosale identificate dagli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing sono presentate qui di seguito. La categoria di frequenza è stata stimata tramite studi clinici per reazioni avverse identificate durante l'esperienza post-marketing.

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per Sistemi ed Organi                     | Reazioni Avverse Segnalate                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                   |                                                                                                                  |
| Comune                                                    | Ipersensibilità                                                                                                  |
| Non nota                                                  | Reazioni allergiche, compresi angioedema e anafilassi                                                            |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                              |                                                                                                                  |
| Non comune                                                | Sogni anomali                                                                                                    |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                      |                                                                                                                  |
| Molto comune                                              | Cefalea                                                                                                          |
| Comune                                                    | Disgeusia, parestesia                                                                                            |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                              |                                                                                                                  |
| Non nota                                                  | Visione offuscata, aumento della lacrimazione                                                                    |
| <b>Patologie cardiache</b>                                |                                                                                                                  |
| Non comune                                                | Palpitazioni, tachicardia                                                                                        |
| Non nota                                                  | Fibrillazione atriale                                                                                            |
| <b>Patologie vascolari</b>                                |                                                                                                                  |
| Non comune                                                | Rossore, ipertensione                                                                                            |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b> |                                                                                                                  |
| Molto comune                                              | Singhiozzo, irritazione della gola                                                                               |
| Comune                                                    | Tosse                                                                                                            |
| Non comune                                                | Broncospasmo, rinorrea, disfonia, dispnea, congestione nasale, dolore orofaringeo, starnuto, tensione della gola |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                        |                                                                                                                  |
| Molto Comune                                              | Nausea                                                                                                           |
| Comune                                                    | Dolore addominale, secchezza della bocca, diarrea,                                                               |

|                                                                                 |                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | dispepsia, flatulenza, ipersecrezione salivare, stomatiti, vomito                                            |
| Non comune                                                                      | Eruttazioni, sanguinamento gengivale glossite, vesciche ed esfoliazione della mucosa orale, parestesia orale |
| Raro                                                                            | Disfagia, ipoestesia orale, conati di vomito                                                                 |
| Non nota                                                                        | Secchezza della gola, disturbi gastrointestinali, dolore delle labbra.                                       |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                              |
| Non comune                                                                      | Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, orticaria                                                             |
| Non nota                                                                        | Eritema                                                                                                      |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                              |
| Comune                                                                          | Sensazione di bruciore, affaticamento                                                                        |
| Non comune                                                                      | Astenia, fastidio e dolore toracico, malessere                                                               |

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi diretti di sovradosaggio da nicotina possono manifestarsi nei pazienti con un'assunzione ridotta di nicotina pre-trattamento oppure se si assume simultaneamente nicotina da più fonti.

I sintomi da sovradosaggio coincidono con quelli da avvelenamento acuto da nicotina e comprendono nausea, vomito, aumento della salivazione, dolore addominale, diarrea, sudorazione, cefalea, capogiri, disturbi dell'udito e marcata debolezza. A dosi elevate, tali sintomi possono essere seguiti da ipotensione, battito debole e irregolare, difficoltà respiratorie, spossatezza, collasso circolatorio e convulsioni generalizzate.

#### *Popolazione pediatrica*

Dosi di nicotina tollerate da fumatori adulti durante il trattamento possono causare sintomi gravi di avvelenamento con esiti anche fatali nei bambini. Il sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere trattato come emergenza medica che richiede un intervento immediato.

*Gestione del sovradosaggio:* si deve interrompere immediatamente la somministrazione di nicotina e sottoporre il paziente a trattamento sintomatico. Se viene ingerita una quantità eccessiva di nicotina, il carbone attivo riduce l'assorbimento gastrointestinale di nicotina.

Si ritiene che la dose orale letale minima acuta di nicotina nell'uomo sia compresa tra 40 e 60 mg.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina.

Codice ATC: N07B A01

La nicotina è un agonista ai recettori della nicotina nel sistema nervoso centrale e periferico con pronunciati effetti cardiovascolari e sul sistema nervoso centrale.

L'interruzione improvvisa dell'uso regolare e consolidato di prodotti contenenti tabacco comporta la manifestazione della sindrome caratteristica con sintomi di astinenza, compreso il desiderio (urgenza) di fumare.

Studi clinici hanno dimostrato che i prodotti sostitutivi a base di nicotina possano aiutare i fumatori ad astenersi

dal fumo, aumentando i livelli di nicotina nel sangue e alleviando tali sintomi di astinenza.

#### Diminuzione del desiderio di fumare

Rispetto alle gomme da masticare alla nicotina o alle pastiglie a base di nicotina, l'assorbimento della nicotina mediante lo spray oromucosale è più rapido (paragrafo 5.2).

In uno studio crossover in aperto a dose singola sul desiderio di fumare svolto su 200 fumatori sani, è stato rilevato che due erogazioni da 1 mg riducevano il desiderio di fumare in modo notevolmente superiore rispetto alle pastiglie a base di nicotina da 4 mg, a partire da 60 secondi dopo la somministrazione, ed è stata osservata una differenza tra le formulazioni per 10 minuti. In un altro studio crossover in aperto a dose singola sul desiderio di fumare svolto su 61 fumatori sani è stato rilevato che due erogazioni da 1 mg riducevano il desiderio di fumare in modo notevolmente superiore rispetto al prodotto di riferimento, a partire da 30 secondi dopo la somministrazione ai soggetti studiati, incluso il sottogruppo di soggetti che considera il proprio livello basale di desiderio di fumare come severo.

Inoltre, i 53/58 (91%) e i 45/58 (78%) dei soggetti hanno raggiunto rispettivamente il 25% e 50% di diminuzione del desiderio di fumare nel periodo di studio (ossia 2 ore).

#### Disassuefazione dal tabagismo

Sono stati eseguiti due studi di efficacia controllati con placebo.

Nel primo studio, i 83/318 (26.1%) dei partecipanti che utilizzavano lo spray oromucosale ha smesso di fumare dopo 6 settimane rispetto ai 26/161 (16.1%) del gruppo placebo. Dopo 24 e 52 settimane, rispettivamente i 50/318 (15.1%) e i 44/318 (13.8%) del gruppo dello spray oromucosale e i 11/161 (6.8%) e 9/161 (5.6%) del gruppo placebo hanno smesso di fumare.

Nel secondo studio, i 30/597 (5.0%) dei partecipanti del gruppo dello spray oromucosale aveva raggiunto la disassuefazione dal fumo dopo 6 settimane rispetto ai 15/601 (2.5%) del gruppo placebo.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le variazioni nel formato di somministrazione hanno effetti significativi sulla velocità e sulla misura dell'assorbimento.

La farmacocinetica dello spray oromucosale è stata analizzata in 4 studi a cui hanno partecipato 141 soggetti.

#### *Assorbimento*

Entro 13 minuti dalla somministrazione di una dose da 2 mg, viene raggiunta la massima concentrazione di 5,3 ng/ml. Confrontando l'area sotto la curva (AUC) nei primi 10 minuti dopo la somministrazione, le stime dello spray oromucosale a una dose di 1 mg e 2 mg superano quelle delle gomme da masticare alla nicotina e delle pastiglie a base di nicotina a dosi di 4 mg (0,48 h\*ng/ml e 0,64 h\*ng/ml rispetto a 0,33 h\*ng/ml e 0,33 h\*ng/ml).

Le stime dell' $AUC_{\infty}$  dimostrano che la biodisponibilità della nicotina somministrata mediante spray oromucosale è simile a quella delle gomme da masticare alla nicotina o delle pastiglie a base di nicotina. L' $AUC_{\infty}$  dello spray oromucosale 2 mg era pari a 14,0 h\*ng/ml rispetto a 23,0 h\*ng/ml per le gomme da masticare alla nicotina 4 mg e 26,7 h\*ng/ml per le pastiglie a base di nicotina 4 mg.

Le concentrazioni plasmatiche medie della nicotina allo stato stazionario raggiunte dopo la somministrazione della dose massima (vale a dire 2 erogazioni di spray oromucosale 1 mg ogni 30 minuti) sono all'incirca sull'ordine di grandezza dei 28,8 ng/ml, rispetto ai 23,3 ng/ml per le gomme da masticare alla nicotina 4 mg (1 gomma ogni ora) e 25,5 ng/ml per le pastiglie a base di nicotina 4 mg (1 pastiglia ogni ora).

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione successivo alla somministrazione endovenosa di nicotina è all'incirca pari a 2-3 l/kg.

Il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è inferiore al 5%. Pertanto, non dovrebbero verificarsi effetti significativi sulla farmacocinetica della nicotina dovuti a modificazioni del legame della nicotina, conseguenti all'uso di farmaci concomitanti o alterazioni patologiche delle proteine plasmatiche.

#### *Biotrasformazione*

Il principale organo responsabile dell'eliminazione della nicotina è il fegato, sebbene nel metabolismo intervengano anche reni e polmoni. Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina e tutti sono ritenuti

essere meno attivi rispetto al composto primario.

Il metabolita principale della nicotina nel plasma, la cotinina, ha un'emivita di 15-20 ore e concentrazioni di 10 volte superiori alla nicotina.

#### *Eliminazione*

La clearance plasmatica media della nicotina è di 70 l/ora con un'emivita di 2-3 ore.

I metaboliti urinari principali sono cotinina (12% della dose) e trans-3-idrossi-cotinina (37% della dose). Di solito circa il 10% della nicotina viene escreta inalterata nelle urine e la percentuale escreta può salire al 30% in presenza di urina acida ( $\text{pH} < 5$ ) e di un'elevata velocità di flusso urinario.

#### *Linearità/non linearità*

Si riscontra solo una lieve deviazione dalla linearità della dose di  $\text{AUC}_{\infty}$  e  $\text{C}_{\text{max}}$ , come evidenziato quando vengono somministrate singole dosi di 1, 2, 3 e 4 erogazioni di spray oromucosale 1 mg.

#### *Compromissione renale*

La progressiva gravità della compromissione renale è associata a una diminuzione della clearance totale della nicotina. La clearance della nicotina diminuisce in media del 50% nei soggetti con compromissione renale grave. Nei fumatori che si sottopongono a emodialisi è stato osservato un aumento dei livelli di nicotina.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica della nicotina non subisce variazioni nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh pari a 5) e diminuisce del 40-50% nei pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh pari a 7). Non sono disponibili informazioni per i soggetti con punteggio di Child-Pugh  $> 7$ .

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani sani, è stata rilevata una riduzione minore nella clearance totale della nicotina che non giustifica un adeguamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I test di genotossicità in vitro della nicotina hanno fornito principalmente risultati negativi. Sono disponibili alcuni risultati equivoci nel caso dei test con elevate concentrazioni di nicotina.

I test di genotossicità in vivo hanno dato esito negativo.

Esperimenti sugli animali hanno dimostrato che l'esposizione alla nicotina determina la diminuzione del peso alla nascita, delle dimensioni della figliata e della sopravvivenza della prole.

I risultati dei saggi di carcinogenesi non forniscono evidenze chiare in merito a un effetto oncogeno della nicotina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Propilene glicole (E1520)  
Etanolo anidro  
Trometamolo  
Polossamero 407  
Glicerolo (E422)  
Sodio idrogeno carbonato  
Levomentolo  
Aroma di menta  
Aroma rinfrescante  
Sucralosio  
Acesulfame potassico



Idrossitoluene butilato (E321)  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua depurata

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a una temperatura superiore ai 30 °C

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

13,2 ml di soluzione in un flacone di PET. Un flacone contiene 150 erogazioni da 1 mg. Il flacone è inserito in un erogatore con una pompa spray meccanica e un azionatore. L'erogatore dispone di un meccanismo a prova di bambino.

Formati della confezione

1 x 1 erogatore, 2 x 1 erogatori

1 x 1 erogatore con Comunicazione a Corto Raggio (Near Field Communication - NFC), 2 x 1 erogatori con NFC: include un chip NFC sotto l'etichetta posteriore dell'erogatore per consentire la connessione ad un' app per smartphone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La nicotina rimanente nel flacone può avere effetti nocivi se raggiunge l'ambiente acquatico.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

McNeil AB  
Norrbroplatsen 2  
SE-251 09 Helsingborg  
Svezia

Rappresentante per l'Italia:  
Johnson & Johnson S.p.A.  
Via Ardeatina, Km 23,500  
00071 - Santa Palomba  
Pomezia (RM)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 042299014 "1 mg/erogazione spray oromucosale, soluzione" 1 flacone da 150 dosi in erogatore

AIC n. 042299026 "1 mg/erogazione spray oromucosale, soluzione" 2 flaconi da 150 dosi in erogatore

AIC n. 042299053 "1 mg/erogatore spray oromucosale, soluzione" 1 flacone da 150 dosi in erogatore con NFC

AIC n. 042299065 "1 mg/erogatore spray oromucosale, soluzione" 2 flaconi da 150 dosi in erogatore con NFC

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16/07/2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nicorettequick 1 mg/erogazione, spray oromucosale, soluzione, aroma frutti rossi.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un' erogazione libera 1 mg di nicotina in 0,07 ml di soluzione. 1 ml di soluzione contiene 13,6 mg di nicotina.

#### Eccipienti con effetto noto:

Etanolo 7.1 mg/erogazione

Propilene glicole 12 mg/erogazione

Idrossitoluene butilato 363 ng/erogazione

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Spray oromucosale, soluzione

Soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nicorettequick è utilizzato per il trattamento della dipendenza da tabacco negli adulti, mediante sollievo dei sintomi di astinenza da nicotina, compreso il desiderio di fumare durante un tentativo di interruzione del fumo o per ridurre l'abitudine al fumo prima di interrompere definitivamente di fumare. L'obiettivo finale è l'interruzione permanente dell'uso di tabacco. L'uso di Nicorettequick deve essere preferibilmente affiancato a un programma di supporto comportamentale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il supporto e la terapia comportamentale aumentano di solito la percentuale di successo.

##### *Adulti e anziani*

È possibile utilizzare fino a 4 erogazioni ogni ora. Non superare 2 erogazioni per ciascun dosaggio e 64 erogazioni (4 erogazioni ogni ora nell'arco di 16 ore) in un periodo di 24 ore.

##### *Brusca Interruzione del fumo*

Per fumatori che vogliono e sono pronti a smettere di fumare immediatamente.

I soggetti devono smettere di fumare completamente durante il trattamento con Nicorettequick.

Il grafico seguente illustra la tempistica di utilizzo raccomandata per lo spray oromucosale durante il trattamento completo (fase I) e durante le fasi di riduzione (fase II e fase III).

#### **Fase I: settimane da 1 a 6**

Utilizzare 1 o 2 erogazioni quando si sarebbe fumata una sigaretta oppure se si riscontra il desiderio di fumare. Se una sola erogazione non consente di controllare il desiderio di fumare entro pochi minuti, erogare una seconda erogazione. Se sono necessarie 2 erogazioni, in futuro sarà possibile erogare 2 erogazioni consecutive. La maggior parte dei fumatori avrà bisogno di 1 o 2 erogazioni ogni 30 minuti o 1 ora.

## **Fase II: settimane da 7 a 9**

Iniziare a ridurre il numero di erogazioni giornaliere. Entro la fine della settimana 9, i soggetti devono aver DIMEZZATO il numero medio di erogazioni giornaliere utilizzati nella fase I.

## **Fase III: settimane da 10 a 12**

Continuare a ridurre il numero di erogazioni giornaliere in modo che, nella settimana 12, i soggetti non utilizzino più di 4 erogazioni al giorno. Quando i soggetti hanno ridotto il numero di erogazioni a 2-4 al giorno, si deve interrompere l'utilizzo dello spray oromucosale.

Esempio: se in media si fumano 15 sigarette al giorno, devono essere utilizzati 1-2 erogazioni almeno 15 volte nel corso della giornata.

Come ausilio per proseguire l'interruzione del fumo dopo la fase III, i soggetti possono continuare a utilizzare lo spray oromucosale nelle situazioni in cui sono fortemente tentati di fumare. È possibile utilizzare una sola erogazione nelle situazioni in cui si avverte l'urgenza di fumare, con una seconda erogazione se la prima non ha sortito alcun effetto entro alcuni minuti. In questa fase, non si devono utilizzare più di quattro erogazioni al giorno.

*Cessazione graduale attraverso la progressiva riduzione del fumo.*

Per fumatori che non vogliono o non sono pronti per una brusca interruzione del fumo.

Lo spray oromucosale può essere usato tra una sigaretta e l'altra al fine di prolungare gli intervalli liberi dal fumo e con lo scopo di ridurre il fumo il più possibile. Il paziente deve essere consapevole che un uso non appropriato dello spray può aumentare gli effetti avversi.

Una sigaretta deve essere sostituita con una dose (1-2 erogazioni) e un tentativo di smettere di fumare deve essere fatto non appena il fumatore si sente pronto e comunque non oltre 12 settimane dall'inizio del trattamento. Se una riduzione del consumo di sigarette non viene raggiunta dopo 6 settimane di trattamento, deve essere consultato un operatore sanitario. Dopo la cessazione del fumo, il numero di erogazioni al giorno deve essere ridotto gradualmente. Quando i soggetti hanno ridotto la somministrazione a 2-4 erogazioni al giorno, lo spray oromucosale deve essere sospeso.

Si sconsiglia l'uso regolare dello spray oromucosale oltre i 6 mesi. Alcuni ex fumatori possono avere bisogno di un trattamento più lungo con lo spray oromucosale per evitare di riprendere a fumare. Lo spray oromucosale residuo deve essere conservato per l'utilizzo in caso di improvviso desiderio di fumare.

## **Popolazione pediatrica**

Non somministrare Nicorettequick a soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non si ha esperienza nel trattamento di adolescenti di età inferiore a 18 anni con Nicorettequick.

## **Metodo di somministrazione**

Dopo la preparazione, puntare il beccuccio spray quanto più possibile vicino alla bocca. Premere con fermezza la parte superiore del dosatore e rilasciare un'erogazione all'interno della bocca, evitando le labbra. I soggetti non devono inalare durante l'erogazione, per evitare che lo spray venga nebulizzato nelle vie respiratorie. Per risultati ottimali, non deglutire per alcuni secondi dopo l'erogazione.

I soggetti non devono assumere cibo o bevande contemporaneamente all'assunzione dello spray oromucosale.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla nicotina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini al di sotto dei 18 anni.
- Soggetti che non hanno mai fumato.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nicorettequick non deve essere utilizzato dai non fumatori.

I benefici derivanti dallo smettere di fumare sono superiori agli eventuali rischi associati alla corretta somministrazione di una terapia sostitutiva della nicotina (NRT).

Una valutazione del rischio-beneficio deve essere fatta da personale medico appropriato, per i pazienti con le seguenti condizioni:

- *Patologie cardiovascolari: i fumatori dipendenti che hanno avuto recentemente infarto miocardico, angina instabile o aggravata, inclusa angina di Prinzmetal, aritmie cardiache gravi o accidente cerebrovascolare recente e/o chi soffre di ipertensione non controllata*, devono essere incoraggiati a smettere di fumare tramite interventi di tipo non farmacologico (ad esempio, la consulenza). Se questi ultimi hanno esito negativo, è possibile prendere in considerazione l'assunzione dello spray oromucosale ma, poiché i dati sulla sicurezza in questo gruppo di pazienti sono limitati, il trattamento deve essere iniziato solo sotto stretta supervisione medica.
- *Diabete mellito*. I pazienti affetti da diabete mellito devono essere avvisati di controllare più attentamente del solito i livelli ematici di glucosio in caso di interruzione del fumo e inizio della NRT, in quanto la riduzione del rilascio della catecolamina indotta dalla nicotina può influire sul metabolismo dei carboidrati.
- *Reazioni allergiche*: predisposizione all'angioedema e all'orticaria.
- *Danno renale e compromissione epatica: utilizzare con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave e/o danno renale grave, in quanto potrebbe verificarsi una diminuzione della clearance della nicotina o dei suoi metaboliti, con la possibilità di un aumento degli effetti avversi*.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato: utilizzare con cautela in caso di ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma, in quanto la nicotina causa il rilascio di catecolamine*.
- *Patologia gastrointestinale: la nicotina può esacerbare i sintomi nei pazienti affetti da esofagite, ulcere gastriche o peptiche; con tali condizioni le preparazioni di NRT devono essere utilizzate con cautela*.

##### Popolazione pediatrica

Pericolo nei bambini: dosi di nicotina tollerate dai fumatori possono provocare tossicità grave nei bambini, con esiti anche fatali. I prodotti che contengono nicotina non devono essere lasciati in luoghi in cui potrebbero essere manipolati o ingeriti da bambini; vedere il paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

*Dipendenza trasmessa*: la dipendenza trasmessa può verificarsi, ma è meno dannosa e più semplice da interrompere rispetto alla dipendenza dal fumo.

*Interruzione del fumo*: gli idrocarburi aromatici policiclici nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci metabolizzati da CYP1A2 (e probabilmente da CYP1A1). Quando un fumatore smette di fumare, può manifestare un rallentamento del metabolismo, con il conseguente aumento dei livelli di tali farmaci nel sangue. Ciò risulta potenzialmente più rilevante a livello clinico per i prodotti con una finestra terapeutica ristretta, come teofillina, tacrina, clozapina e ropinirolo. Con la cessazione dell'uso di tabacco, la concentrazione plasmatica degli altri medicinali metabolizzati in parte da CYP1A2 (ad esempio, imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina) può aumentare, sebbene i dati a supporto di questa teoria siano scarsi e il possibile significato clinico di tale effetto per tali medicinali sconosciuto. Una quantità limitata di dati indica che il fumo può indurre il metabolismo di flecainide e pentazocina.

*Eccipienti*: Questo medicinale contiene circa 7 mg di alcol (etanolo) per ogni erogazione, che è equivalente a 97 mg per mL. La quantità per un' erogazione di questo medicinale è equivalente a meno di 2 mL di birra o 1 mL di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per erogazione, cioè è essenzialmente 'senza sodio'. Questo medicinale contiene 12 mg di propilene glicole per ciascuna erogazione, equivalente a 157 mg/mL. A causa

della presenza di Idrossitoluene butilato, Nicorettequick può causare reazioni cutanee localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

Si deve fare attenzione ad evitare il contatto dello spray oromucosale con gli occhi durante la somministrazione.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non è stata ancora confermata alcuna interazione clinicamente significativa tra la terapia sostitutiva a base di nicotina e altri farmaci. Tuttavia, la nicotina può aumentare gli effetti emodinamici dell'adenosina, vale a dire l'aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, nonché aumentata risposta dolorosa (dolore toracico tipo angina pectoris) provocati dalla somministrazione di adenosina (vedere il paragrafo 4.4, Interruzione del fumo).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Donne in età fertile /Contraccezione negli uomini e nelle donne*

Gli effetti avversi del fumo di tabacco sul concepimento e la gravidanza umana sono noti, mentre gli effetti del trattamento terapeutico a base di nicotina sono sconosciuti. Pertanto, dal momento che fino ad oggi non sono state ritenute necessarie raccomandazioni specifiche riguardanti la necessità di contraccezione femminile, la condizione più prudente per le donne che intendono iniziare una gravidanza è non fumare e non fare uso di NRT.

Per quanto riguarda gli uomini, è noto che il fumo possa provocare effetti avversi sulla fertilità maschile, ma non vi sono evidenze della necessità di misure contraccettive particolari da parte degli uomini durante il trattamento NRT.

##### *Gravidanza*

Il fumo durante la gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, parto prematuro o parto di un feto morto. L'interruzione del fumo è l'unico intervento veramente efficace per migliorare la salute della fumatrice in gravidanza e del bambino. Prima si raggiunge l'astinenza, migliori saranno gli esiti.

La nicotina viene trasmessa al feto, con conseguenze sui movimenti respiratori e la circolazione di quest'ultimo. L'effetto sulla circolazione dipende dalla dose.

Di conseguenza, alla fumatrice in gravidanza si deve sempre consigliare di smettere completamente di fumare senza fare ricorso alla terapia sostitutiva a base di nicotina. Il rischio della prosecuzione del fumo può comportare pericoli più gravi per il feto rispetto all'uso dei prodotti sostitutivi a base di nicotina in un programma controllato di cessazione dell'uso di tabacco. L'uso di Nicorettequick da parte di una fumatrice in gravidanza deve essere intrapreso solo dietro consiglio di un operatore sanitario.

##### *Allattamento*

La nicotina passa liberamente nel latte materno in quantità tali da interessare il bambino, anche a dosi terapeutiche. Di conseguenza, si deve evitare di assumere Nicorettequick durante l'allattamento. Se non si riesce a smettere di fumare, l'uso di Nicorettequick da parte di fumatrici in allattamento deve essere intrapreso solo dietro consiglio di un operatore sanitario. Le donne devono assumere il prodotto subito dopo aver allattato e attendere più tempo possibile (si suggerisce 2 ore) prima della poppata successiva.

##### *Fertilità*

Il fumo aumenta il rischio di infertilità in donne e uomini. Studi in vitro hanno dimostrato che la nicotina può influenzare negativamente la qualità dello sperma umano. Nei ratti, è stata dimostrata la fertilità ridotta e la qualità dello sperma compromessa.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nicorettequick ha un'influenza trascurabile o nulla sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Effetti dell'astinenza da nicotina*

Indipendentemente dai mezzi utilizzati, una varietà di sintomi sono noti per essere associati alla sospensione dell'uso abituale di tabacco. Questi includono effetti emotivi o cognitivi come disforia o umore depresso;

insonnia; irritabilità, frustrazione o rabbia; ansia; difficoltà di concentrazione e irrequietezza o impazienza. Possono manifestarsi anche effetti fisici come una diminuzione della frequenza cardiaca; aumento dell'appetito o di peso, capogiri o sintomi presincopale, tosse, costipazione, sanguinamento gengivale o ulcerazione aftosa, o rinofaringite. Inoltre, e di importanza clinica, il desiderio di nicotina può causare un impulso profondo a fumare.

Nicorettequick può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina assunta in altri modi e dipendenti principalmente dalla dose. Negli individui predisposti, possono verificarsi reazioni allergiche quali angioedema, orticaria o anafilassi.

Gli effetti avversi locali della somministrazione sono simili a quelli osservati con altre forme assunte per via orale. Nei primi giorni del trattamento, può verificarsi irritazione di bocca e gola; anche il singhiozzo è un effetto particolarmente comune. L'assuefazione è normale con l'uso prolungato.

La raccolta giornaliera dei dati dai soggetti dello studio ha dimostrato che gli eventi avversi più comuni sono stati segnalati con un'insorgenza nelle prime 2-3 settimane di uso dello spray oromucosale, per poi diminuire.

Le reazioni avverse osservate con formulazioni di nicotina per uso oromucosale identificate dagli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing sono presentate qui di seguito. La categoria di frequenza è stata stimata tramite studi clinici per reazioni avverse identificate durante l'esperienza post-marketing.

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per Sistemi ed Organi                     | Reazioni Avverse Segnalate                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                   |                                                                                                                      |
| Comune                                                    | Ipersensibilità                                                                                                      |
| Non nota                                                  | Reazioni allergiche, compresi angioedema e anafilassi                                                                |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                              |                                                                                                                      |
| Non comune                                                | Sogni anomali                                                                                                        |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                      |                                                                                                                      |
| Molto comune                                              | Cefalea                                                                                                              |
| Comune                                                    | Disgeusia, parestesia                                                                                                |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                              |                                                                                                                      |
| Non nota                                                  | Visione offuscata, aumento della lacrimazione                                                                        |
| <b>Patologie cardiache</b>                                |                                                                                                                      |
| Non comune                                                | Palpitazioni, tachicardia                                                                                            |
| Non nota                                                  | Fibrillazione atriale                                                                                                |
| <b>Patologie vascolari</b>                                |                                                                                                                      |
| Non comune                                                | Rossore, ipertensione                                                                                                |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b> |                                                                                                                      |
| Molto comune                                              | Singhiozzo, irritazione della gola                                                                                   |
| Comune                                                    | Tosse                                                                                                                |
| Non comune                                                | Broncospasmo, rinorrea, disfonia, dispnea, congestione nasale, dolore orofaringeo, starnuto, tensione della gola     |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                        |                                                                                                                      |
| Molto Comune                                              | Nausea                                                                                                               |
| Comune                                                    | Dolore addominale, secchezza della bocca, diarrea, dispepsia, flatulenza, ipersecrezione salivare, stomatiti, vomito |
| Non comune                                                | Eruttazioni, sanguinamento gengivale glossite, vesciche ed esfoliazione della mucosa orale,                          |

|                                                                                 |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | parestesia orale                                                       |
| Raro                                                                            | Disfagia, ipoestesia orale, conati di vomito                           |
| Non nota                                                                        | Secchezza della gola, disturbi gastrointestinali, dolore delle labbra. |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                        |
| Non comune                                                                      | Iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, orticaria                       |
| Non nota                                                                        | Eritema                                                                |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                        |
| Comune                                                                          | Sensazione di bruciore, affaticamento                                  |
| Non comune                                                                      | Astenia, fastidio e dolore toracico, malessere                         |

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi diretti di sovradosaggio da nicotina possono manifestarsi nei pazienti con un'assunzione ridotta di nicotina pre-trattamento oppure se si assume simultaneamente nicotina da più fonti.

I sintomi da sovradosaggio coincidono con quelli da avvelenamento acuto da nicotina e comprendono nausea, vomito, aumento della salivazione, dolore addominale, diarrea, sudorazione, cefalea, capogiri, disturbi dell'udito e marcata debolezza. A dosi elevate, tali sintomi possono essere seguiti da ipotensione, battito debole e irregolare, difficoltà respiratorie, spossatezza, collasso circolatorio e convulsioni generalizzate.

#### *Popolazione pediatrica*

Dosi di nicotina tollerate da fumatori adulti durante il trattamento possono causare sintomi gravi di avvelenamento con esiti anche fatali nei bambini. Il sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere trattato come emergenza medica che richiede un intervento immediato.

*Gestione del sovradosaggio:* si deve interrompere immediatamente la somministrazione di nicotina e sottoporre il paziente a trattamento sintomatico. Se viene ingerita una quantità eccessiva di nicotina, il carbone attivo riduce l'assorbimento gastrointestinale di nicotina.

Si ritiene che la dose orale letale minima acuta di nicotina nell'uomo sia compresa tra 40 e 60 mg.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina.

Codice ATC: N07B A01

La nicotina è un agonista ai recettori della nicotina nel sistema nervoso centrale e periferico con pronunciati effetti cardiovascolari e sul sistema nervoso centrale.

L'interruzione improvvisa dell'uso regolare e consolidato di prodotti contenenti tabacco comporta la manifestazione della sindrome caratteristica con sintomi di astinenza, compreso il desiderio (urgenza) di fumare.

Studi clinici hanno dimostrato che i prodotti sostitutivi a base di nicotina possano aiutare i fumatori ad astenersi dal fumo, aumentando i livelli di nicotina nel sangue e alleviando tali sintomi di astinenza.

#### Diminuzione del desiderio di fumare

Rispetto alle gomme da masticare alla nicotina o alle pastiglie a base di nicotina, l'assorbimento della nicotina mediante lo spray oromucosale è più rapido (paragrafo 5.2).

In uno studio crossover in aperto a dose singola sul desiderio di fumare svolto su 200 fumatori sani, è stato rilevato che due erogazioni da 1 mg riducevano il desiderio di fumare in modo notevolmente superiore rispetto alle pastiglie a base di nicotina da 4 mg, a partire da 60 secondi dopo la somministrazione, ed è stata osservata una differenza tra le formulazioni per 10 minuti. In un altro studio crossover in aperto a dose singola sul desiderio di fumare svolto su 61 fumatori sani è stato rilevato che due erogazioni da 1 mg riducevano il desiderio di fumare in modo notevolmente superiore rispetto al prodotto di riferimento, a partire da 30 secondi dopo la somministrazione ai soggetti studiati, incluso il sottogruppo di soggetti che considera il proprio livello basale di desiderio di fumare come severo.

Inoltre, i 53/58 (91%) e i 45/58 (78%) dei soggetti hanno raggiunto rispettivamente il 25% e 50% di diminuzione del desiderio di fumare nel periodo di studio (ossia 2 ore).

#### Disassuefazione dal tabagismo

Sono stati eseguiti due studi di efficacia controllati con placebo.

Nel primo studio, i 83/318 (26.1%) dei partecipanti che utilizzavano lo spray oromucosale ha smesso di fumare dopo 6 settimane rispetto ai 26/161 (16.1%) del gruppo placebo. Dopo 24 e 52 settimane, rispettivamente i 50/318 (15.7%) e i 44/318 (13.8%) del gruppo dello spray oromucosale e i 11/161 (6.8%) e 9/161 (5.6%) del gruppo placebo hanno smesso di fumare.

Nel secondo studio, i 30/597 (5.0%) dei partecipanti del gruppo dello spray oromucosale aveva raggiunto la disassuefazione dal fumo dopo 6 settimane rispetto ai 15/601 (2.5%) del gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le variazioni nel formato di somministrazione hanno effetti significativi sulla velocità e sulla misura dell'assorbimento.

La farmacocinetica dello spray oromucosale è stata analizzata in 4 studi a cui hanno partecipato 141 soggetti.

#### Assorbimento

Entro 13 minuti dalla somministrazione di una dose da 2 mg, viene raggiunta la massima concentrazione di 5,3 ng/ml. Confrontando l'area sotto la curva (AUC) nei primi 10 minuti dopo la somministrazione, le stime dello spray oromucosale a una dose di 1 mg e 2 mg superano quelle delle gomme da masticare alla nicotina e delle pastiglie a base di nicotina a dosi di 4 mg (0,48 h\*ng/ml e 0,64 h\*ng/ml rispetto a 0,33 h\*ng/ml e 0,33 h\*ng/ml).

Le stime dell'AUC $\infty$  dimostrano che la biodisponibilità della nicotina somministrata mediante spray oromucosale è simile a quella delle gomme da masticare alla nicotina o delle pastiglie a base di nicotina. L'AUC $\infty$  dello spray oromucosale 2 mg era pari a 14,0 h\*ng/ml rispetto a 23,0 h\*ng/ml per le gomme da masticare alla nicotina 4 mg e 26,7 h\*ng/ml per le pastiglie a base di nicotina 4 mg.

Le concentrazioni plasmatiche medie della nicotina allo stato stazionario raggiunte dopo la somministrazione della dose massima (vale a dire 2 erogazioni di spray oromucosale 1 mg ogni 30 minuti) sono all'incirca sull'ordine di grandezza dei 28,8 ng/ml, rispetto ai 23,3 ng/ml per le gomme da masticare alla nicotina 4 mg (1 gomma ogni ora) e 25,5 ng/ml per le pastiglie a base di nicotina 4 mg (1 pastiglia ogni ora).

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione successivo alla somministrazione endovenosa di nicotina è all'incirca pari a 2-3 l/kg.

Il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è inferiore al 5%. Pertanto, non dovrebbero verificarsi effetti significativi sulla farmacocinetica della nicotina dovuti a modificazioni del legame della nicotina, conseguenti all'uso di farmaci concomitanti o alterazioni patologiche delle proteine plasmatiche.

#### Biotrasformazione

Il principale organo responsabile dell'eliminazione della nicotina è il fegato, sebbene nel metabolismo intervengano anche reni e polmoni. Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina e tutti sono ritenuti essere meno attivi rispetto al composto primario.



Il metabolita principale della nicotina nel plasma, la cotinina, ha un'emivita di 15-20 ore e concentrazioni di 10 volte superiori alla nicotina.

#### *Eliminazione*

La clearance plasmatica media della nicotina è di 70 l/ora con un'emivita di 2-3 ore.

I metaboliti urinari principali sono cotinina (12% della dose) e trans-3-idrossi-cotinina (37% della dose). Di solito circa il 10% della nicotina viene escreta inalterata nelle urine e la percentuale escreta può salire al 30% in presenza di urina acida ( $\text{pH} < 5$ ) e di un'elevata velocità di flusso urinario.

#### *Linearità/non linearità*

Si riscontra solo una lieve deviazione dalla linearità della dose di  $\text{AUC}_{\infty}$  e  $\text{C}_{\text{max}}$ , come evidenziato quando vengono somministrate singole dosi di 1, 2, 3 e 4 erogazioni di spray oromucosale 1 mg.

#### *Compromissione renale*

La progressiva gravità della compromissione renale è associata a una diminuzione della clearance totale della nicotina. La clearance della nicotina diminuisce in media del 50% nei soggetti con compromissione renale grave. Nei fumatori che si sottopongono a emodialisi è stato osservato un aumento dei livelli di nicotina.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica della nicotina non subisce variazioni nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh pari a 5) e diminuisce del 40-50% nei pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh pari a 7). Non sono disponibili informazioni per i soggetti con punteggio di Child-Pugh  $> 7$ .

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani sani, è stata rilevata una riduzione minore nella clearance totale della nicotina che non giustifica un adeguamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I test di genotossicità in vitro della nicotina hanno fornito principalmente risultati negativi. Sono disponibili alcuni risultati equivoci nel caso dei test con elevate concentrazioni di nicotina.

I test di genotossicità in vivo hanno dato esito negativo.

Esperimenti sugli animali hanno dimostrato che l'esposizione alla nicotina determina la diminuzione del peso alla nascita, delle dimensioni della figliata e della sopravvivenza della prole.

I risultati dei saggi di carcinogenesi non forniscono evidenze chiare in merito a un effetto oncogeno della nicotina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Propilene glicole (E1520)

Etanolo anidro

Trometamolo

Polossamero 407

Glicerolo (E422)

Sodio idrogeno carbonato

Levomentolo

Aroma frutti rossi

Aroma rinfrescante

Sucralosio

Acesulfame potassico

Idrossitoluene butilato (E321)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua depurata

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a una temperatura superiore ai 30 °C

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

13,2 ml di soluzione in un flacone di PET. Un flacone contiene 150 erogazioni da 1 mg. Il flacone è inserito in un erogatore con una pompa spray meccanica e un azionatore. L'erogatore dispone di un meccanismo a prova di bambino.

Formati della confezione

1 x 1 erogatore, 2 x 1 erogatori

1 x 1 erogatore con Comunicazione a Corto Raggio (Near Field Communication - NFC), 2 x 1 erogatori con NFC: include un chip NFC sotto l'etichetta posteriore dell'erogatore per consentire la connessione ad un'app per smartphone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

McNeil AB  
Norrbroplatsen 2  
SE-251 09 Helsingborg  
Svezia

Rappresentante per l'Italia:  
Johnson & Johnson S.p.A.  
Via Ardeatina, Km 23,500  
00071 - Santa Palomba  
Pomezia (RM)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042299038 - "1 mg/erogazione spray oromucosale, soluzione, aroma frutti rossi" 1 flacone da 150 dosi in erogatore aroma frutti rossi

042299040 - "1 mg/erogazione spray oromucosale, soluzione, aroma frutti rossi" 2 flaconi da 150 dosi in erogatore aroma frutti rossi

042299077 - "1 mg/erogatore spray oromucosale, soluzione, aroma frutti rossi" 1 flacone da 150 dosi in erogatore con NFC aroma frutti rossi

042299089 - "1 mg/erogatore spray oromucosale, soluzione, aroma frutti rossi" 2 flaconi da 150 dosi in erogatore con NFC aroma frutti rossi

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12/09/2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

~~Settembre 2021~~

Agenzia Italiana del Farmaco