

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NICORETTE QUICKMIST 1 mg/sprey meyveli oral mukozaya uygulanacak sprej, çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir sprej 0,07 ml çözelti içinde 1 mg nikotin iletir. 1 ml çözelti 13,6 mg nikotin içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Etanol	7,1 mg/sprej
Propilen glükol	12 mg/sprej
Bütül hidroksitoluen	363 ng/sprej

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Oromukozal sprej, çözelti

Hafif opalesan ile berrak, renksiz ila açık sarı renk arası çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

NICORETTE QUICKMIST, sigara bırakma girişimi sırasında, şiddetli sigara içme isteği dahil nikotin yoksunluk semptomlarının giderilmesiyle, yetişkinlerde tütün bağımlılığının tedavisi için kullanılmaktadır. Tütün kullanımının kalıcı olarak sonlandırılması nihai amaçtır. NICORETTE QUICKMIST tercihen davranışsal bir destek programı ile birlikte kullanılmalıdır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kullanıcılar, NICORETTE QUICKMIST tedavisi süresince tamamen sigara içmeyi bırakmalıdır.

##### Yetişkinler ve Yaşlılar

Aşağıdaki çizelge, tam tedavi (I. basamak) ve azaltarak bırakma tedavisi sırasında (II. basamak ve III. basamak) oromukozal sprej için önerilen kullanım planını göstermektedir. Bir saat içinde en fazla 4 sprej kullanılabilir. Dozlama basamağı başına 2 sprej aşılmamalıdır ve 24 saatlik bir süre içinde 64 sprej (16 saat boyunca saatte 4 spreji) geçilmemelidir.

**I. Basamak: 1-6 Hafta**

Normal olarak sigara içilecekse veya içme isteği ortaya çıkarsa, 1 veya 2 spreycullanılır. Sigara içme isteği tek bir spreymden sonra birkaç dakika içinde kontroledilmezse, ikinci bir spreycullanılmalıdır, 2 spreyc gerekirse, ileriki dozlar ardışık 2 spreyc şeklinde uygulanabilir.

Çoğu sigara kullanıcısı, her 30 dakika ila 1 saatte bir 1-2 spreycye gerek duyacaktır.

**II. Basamak: 7-9 Hafta**

Günlük spreyc sayısı azaltılmaya başlanır. Kullanıcılar 9. haftanın sonuna kadar I. Basamakta kullanılan günlük ortalama spreyc sayısının YARISINI kullanmalıdır.

**III. Basamak: 10-12 Hafta**

Kullanıcılar 12. hafta boyunca günde 4'ten fazla spreyc kullanmayacak şekilde günlük spreyc sayısı azaltılmaya devam edilir. Günde 2-4 spreycye düşüldüğünde, oromukozal spreyc kullanımı kesilmelidir.

Örnek: Eğer günde ortalama 15 sigara içiliyorsa, gün boyunca en az 15 kez 1-2 spreyc kullanılmalıdır.

III. basamaktan sonra sigaradan uzak durmaya yardımcı olmak için, kullanıcılar şiddetle sigara içmeye istek duydukları durumlarda oromukozal spreyci kullanmaya devam edebilirler. Sigara içme isteğinin olduğu durumlarda bir spreyc kullanılabilir, eğer bir spreyc birkaç dakika içinde işe yaramazsa ikinci bir spreyc kullanılabilir. Bu süre içinde günde dört spreymden fazla kullanılmamalıdır.

Oromukozal spreycin düzenli olarak 6 aydan uzun süre kullanılması genellikle tavsiye edilmemektedir. Bazı eski sigara kullanıcılarının, yeniden sigara içmeye başlamaması için oromukozal spreyc ile daha uzun süre tedaviye ihtiyacı olabilir. Geriye kalan oromukozal spreyc, ani sigara içme isteği durumunda kullanılması için saklanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaş altındakilere bu ilaç verilmemelidir. 18 yaş altındaki ergenlerin bu ilaç ile tedavisine ilişkin bir deneyim bulunmamaktadır.

**Uygulama şekli**

Dağıtıcının kullanıma hazır hale getirilmesi (yüklenmesi):

Oral mukozaya uygulanacak spreyc ilk kez kullanıldığında, öncelikle spreyc pompasının kullanıma hazır hale getirilmesi gerekmektedir. Spreyc püskürtücü kullanıcıya, yakındaki başka yetişkinlere, çocuklara veya hayvanlara bakmayacak bir yöne döndürülür. Dağıtıcının tepesine işaret parmağıyla 3 kere basılarak hafif bir püskürtme yapılır. Spreyc 2 gün boyunca kullanılmazsa, kabın kullanıma hazır hale getirilmesi (primerlenme) prosedürünün tekrarlanması gerekecektir.

Hazırlama işleminden sonra, spreyc ağızlığı, açık durumdaki ağza mümkün olduğu kadar yakın tutulur. Cihazın üst kısmına bastırılır ve dudaklara gelmeyecek şekilde ağzın içine bir spreyc sıkılır. Solunum sistemine spreyc kaçmasını önlemek için, püskürtme yapılırken kullanıcılar

nefes almamalıdır. En iyi sonucu almak için, püskürtme yaptıktan sonra birkaç saniye boyunca sprey yutulmamalıdır.

Kullanıcılar oromukozal spreyi uygularken yemek yememeli veya içmemelidir.

Davranışsal terapi önerileri ve desteği başarı oranını genellikle artırmaktadır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği ve/veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda nikotinin veya metabolitlerinin klerensi azalabileceği ve advers etkilerin potansiyeli artabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

NICORETTE QUICKMIST 18 yaşın altındaki kişilere uygulanmamalıdır. NICORETTE QUICKMIST ile 18 yaşın altındaki ergenlerin tedavisine dair deneyim bulunmamaktadır.

#### **Geriyatrik popülasyon**

Yaşa bağlı doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Nikotine veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- 18 yaşın altındaki çocuklarda,
- Hiç sigara içmemiş olanlarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bu ilaç sigara içmeyenler tarafından kullanılmamalıdır.

Sigarayı bırakmanın faydaları, doğru şekilde uygulanan nikotin replasman tedavisi (NRT) ile ilişkili risklerden ağır basmaktadır.

Aşağıdaki koşullara sahip kullanıcılar için bir risk-fayda değerlendirmesi bir hekim tarafından yapılmalıdır:

- *Kardiyovasküler hastalık:* Yakın zamanda miyokart enfarktüsü geçiren, Prinzmetal anjina dahil stabil olmayan veya kötüleşen anjinası olan, şiddetli kardiyak aritmileri olan, yakın zamanda serebrovasküler olay geçiren ve/veya kontrolsüz hipertansiyonu olan sigara bağımlıları, farmakolojik olmayan müdahalelerle (danışmanlık gibi) sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. Eğer bu başarısız olursa oromukozal sprey düşünülebilir, ancak bu hasta grubunda güvenilirlikle ilgili veriler sınırlı olduğundan, başlatılması sadece yakın tıbbi gözetim altında olmalıdır.
- *Diyabetes mellitus:* Diyabetes mellitus hastalarına sigara içmesi bırakıldığında ve NRT başlatıldığında, nikotin kaynaklı katekolamin salıverilmesindeki azalma karbonhidrat metabolizmasını etkileyebileceği için kan şekeri seviyelerini normale göre daha yakından izlemeleri önerilmelidir.

- *Alerjik reaksiyonlar:* Anjiyoödem ve ürtikere duyarlılığı olan hastalarda bir hekim tarafından risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır.
- *Böbrek ve karaciğer yetmezliği:* Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği ve/veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda nikotin veya metabolitlerinin klerensi azalabileceği ve advers etkilerin potansiyeli artabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.
- *Feokromositoma ve kontrolsüz hipertiroidizm:* Nikotin, katekolaminlerin salıverilmesine neden olduğu için kontrolsüz hipertiroidizm veya feokromositoma olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- *Gastrointestinal hastalık:* Nikotin; özofajit, gastrik veya peptik ülseri olan hastalarda belirtileri şiddetlendirebilir ve NRT preparatları bu koşullarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Pediyatrik popülasyon

*Çocuklarda tehlike:* Sigara kullanıcıları tarafından tolere edilen nikotin dozları, çocuklarda ölümcül olabilecek şiddetli toksisite yaratabilir. Nikotin içeren ürünler, çocuklar tarafından alınabilecekleri veya kullanabilecekleri yerlerde bırakılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

*Aktarılan bağımlılık:* Aktarılan bağımlılık oluşabilir, ancak sigara içme bağımlılığından hem daha az zararlı hem de kurtulması daha kolaydır.

*Sigara içmeyi bırakmak:* Tütün dumanındaki polisiklik aromatik hidrokarbonlar, CYP 1A2 tarafından (ve muhtemelen CYP 1A1 tarafından) metabolize edilen ilaçların metabolizmasını indükler. Sigara içen biri sigarayı bıraktığında, bu daha yavaş metabolizmaya ve sonucunda söz konusu ilaçların kan seviyelerinde artışa neden olabilir. Bu, dar bir terapötik pencere içeren ürünler, örneğin teofilin, takrin, klozapin ve ropinirol için potansiyel klinik öneme sahiptir. Kısmen CYP1A2 tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünlerin, örneğin imipramin, olanzapin, klomipramin ve fluvoksaminin plazma konsantrasyonları da sigarayı bırakma sırasında artabilir, ancak bunu destekleyen veriler eksiktir ve bu etkinin bu ilaçlar için olası klinik önemi bilinmemektedir. Sınırlı veri, flekainid ve pentazosin metabolizmasının da sigara içmekle indüklenebileceğini göstermektedir.

Oromukozal spreyi uygularken, gözlere püskürtülmemesine dikkat edilmelidir.

Yardımcı maddeler:

Oromukozal sprey az miktarda (her “doz”da 100 mg’dan az) etanol (alkol) içerir (1 veya 2 puf). İçerdiği düşük miktardaki alkolün bir etki oluşturması beklenmez.

Bu tıbbi ürün, her bir pufta 157 mg/mL’ye eşdeğer olan 12 mg propilen glikol içerir. Deride iritasyona neden olabilir.

Bütül hidroksitoulen içermesi sebebiyle, NICORETTE QUICKMIST kontakt dermatit gibi lokal deri reaksiyonlarına ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona sebep olabilir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Nikotin replasman tedavisi ile diğer ilaçlar arasında kesinlikle klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşim belirlenmemiştir. Bununla birlikte, nikotin muhtemelen adenzinin hemodinamik etkilerini artırabilir, yani kan basıncı ve kalp atış hızını ve ayrıca adenzin uygulanmasıyla tetiklenen ağrı yanıtı artışını (anjina-pektoris tipi göğüs ağrısı) artırabilir (sigarayı bırakırken belirli ilaçların metabolizmasındaki değişme hakkında daha fazla bilgi için bkz Bölüm 4.4).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Nikotinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NICORETTE QUICKMIST gerekli olmadıkça (doktor tarafından önerilmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İnsanlarda sigara içmenin doğum kontrolü ve gebelik üzerindeki advers etkilerinin bilinmesinin aksine, terapötik nikotin tedavisinin etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle, bugüne kadar kadın doğum kontrolüne duyulan ihtiyaç konusunda özel bir tavsiyede bulunulması gerekmez de gebe kalmak isteyen kadınlar için en sağlıklı davranış sigara içmemek ve NRT kullanmamaktır.

Sigara içmenin erkek doğurganlığı üzerinde advers etkileri olmasına rağmen, NRT tedavisi sırasında erkekler tarafından özel kontraseptif önlemlerin alınmasının gerekli olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Gebelik sırasında sigara içmek, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum veya ölü doğum gibi risklerle ilişkilidir. Sigara içmeyi bırakmak, hem gebe olan sigara kullanıcısı hem de bebeğinin sağlığını iyileştirmesi için en etkili müdahaledir. Sigara ne kadar erken bırakılırsa o kadar iyidir.

Nikotin fetüse geçer ve solunum hareketlerini ve dolaşımını etkiler. Dolaşıma etkisi doza bağlıdır.

Bu nedenle, gebe sigara kullanıcısına, NRT kullanılmadan sigarayıtamamen bırakması tavsiye edilmelidir. Sürekli sigara içme riski, gözetimli bir sigara bırakma programında nikotin replasman ürünlerinin kullanımına kıyasla fetüs için daha büyük tehlike oluşturabilir. Bu ilaç gebelikte hekim önerisi olmadan kullanılmaz.

#### **Laktasyon dönemi**

Nikotin, terapötik dozlarda bile çocuğu etkileyebilecek miktarlarda anne sütüne serbestçe geçer.

Bu nedenle emzirme döneminde bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır. Sigarayı bırakmanın sağlanamaması durumunda, bu ilaç emzirirken hekim önerisi olmadan kullanılmaz. Hekim tarafından önerildiği takdirde kadınlar ürünü, bebeği emzirdikten hemen sonra kullanmalıdır ve oral mukozaya uygulanacak spreyin uygulanması ile bir sonraki emzirme arasında mümkün olduğu kadar uzun süre bırakılmalıdır (2 saat önerilir).

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sigara içmek kadınlarda ve erkeklerde infertilite riskini artırır. *In vitro* çalışmalar, nikotinin insan sperm kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermiştir. Sıçanlarda, sperm kalitesinin bozulduğu ve fertilitenin azaldığı gösterilmiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bu ilacın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır ya da ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### *Sigara içmeyi bırakmanın etkileri*

Kullanılan yollardan bağımsız olarak, alışılmış tütün kullanımını bırakmak ile ilişkili çeşitli belirtiler bilinmektedir. Bunlar arasında disfori veya depresif ruh hali gibi duygusal veya bilişsel etkiler; insomni; sinirlilik, hayal kırıklığı veya öfke; anksiyete; konsantre olma güçlüğü ve huzursuzluk ya da sabırsızlık yer alır. Kalp atış hızında azalma, iştah veya kiloartışı, baş dönmesi veya presenkopal belirtiler, öksürük, kabızlık, diş eti kanaması veya aftöz ülserasyon veya nazofarenjit gibi fiziksel etkiler de olabilir. Ek olarak ve klinik öneme sahip olan nikotin yoksunluğu, güçlü sigara içme isteğine neden olabilir.

### **NICORETTE QUICKMIST'in istenmeyen etkileri**

Bu ilaç, başka yollarla verilen nikotin ile ilişkili olanlara benzer advers reaksiyonlara neden olabilir ve bunlar esas olarak doza bağımlıdır. Duyarlı kişilerde anjiyoödem, ürtiker veya anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Uygulamanın lokal advers etkileri, oral olarak verilen formlarda görülenlerle benzerdir. Tedavinin ilk birkaç günü boyunca ağız ve boğazda irritasyon yaşanabilir ve hıçkırıklar özellikle yaygındır. Sürekli kullanımda tolerans normaldir.

Çalışma gönüllülerinden günlük verilerin toplanması, çok yaygın olarak ortaya çıkan advers olayların, oromukozal spreyin kullanımının ilk 2-3 haftasında başlamasıyla bildirildiğini ve daha sonra azaldığını göstermiştir.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimler sırasında tespit edilen oromukozal nikotin formülasyonları ile ilgili advers reaksiyonlar aşağıda sunulmuştur. Pazarlama sonrası deneyim sırasında tespit edilen advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi yapılan klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

Çok yaygın: ( $\geq 1/10$ ); yaygın: ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan: ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek: ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ) ve çok seyrek: ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın : Aşırı duyarlılık

Bilinmiyor : Anjiyoödem ve anafilaksi dahil alerjik reaksiyonlar

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan : Anormal rüya

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Disguzi, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor : Bulanık görme, lakrimasyon artışı

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan : Çarpıntı, taşikardi

Bilinmiyor : Atriyal fibrilasyon

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan : Kızarma, hipertansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok yaygın : Hıçkırık, boğaz tahrişi

Yaygın : Öksürük

Yaygın olmayan : Bronkospazm, rinore, disfoni, dispne, burun tıkanıklığı, orofarengeal ağrı, hapşırma, boğaz sıkışması

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın : Mide bulantısı

Yaygın : Abdominal ağrı, ağız kuruluğu, ishal, dispepsi, şişkinlik, aşırı tükürük salgısı, stomatit, kusma, diş ağrısı

Yaygın olmayan : Geęirme, diş eti kanaması, glossit, oral mukozal kabarma ve pul pul dökülme, oral parestezi

Seyrek : Disfaji, oral hipoestezi, öğürme

Bilinmiyor : Boğaz kuruluğu, gastrointestinal rahatsızlık, dudak ağrısı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan : Hiperhidroz, kaşıntı, döküntü, ürtiker, kuru cilt

Bilinmiyor : Eritem

### **Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan : Kas-iskelet ağrısı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın : Yanma hissi, yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni, göğüste rahatsızlık ve ağrı, halsizlik

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Tarif edildiği gibi kullanıldığında nikotin doz aşımı belirtileri, tedavi öncesi düşük nikotin alımı olan hastalarda veya diğer nikotin kaynaklarıyla eşzamanlı olarak kullanıldığında ortaya çıkabilir.

Doz aşımı belirtileri, akut nikotin zehirlenmesi belirtileridir ve bulantı, kusma, tükürük salgısı artışı, abdominal ağrı, ishal, terleme, baş ağrısı, baş dönmesi, duyma bozukluğu ve belirgin güçsüzlüğü içerir. Yüksek dozlarda bu belirtileri hipotansiyon, zayıf ve düzensiz nabız, solunum güçlüğü, bitkinlik, dolaşım yetmezliği ve yaygın konvülsiyonlar izleyebilir.

#### Pediyatrik popülasyon

Yetişkin sigara kullanıcıları tarafından tedavi sırasında tolere edilen nikotin dozları, çocuklarda şiddetli zehirlenme belirtileri ortaya çıkarabilir ve ölümcül olabilir. Çocukta şüpheli nikotin zehirlenmesi tıbbi acil durum olarak düşünülmeli ve derhal tedavi edilmelidir.

*Doz aşımı tedavisi:* Nikotin uygulaması derhal durdurulmalı ve hasta semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Aşırı miktarda nikotin yutulursa, aktif kömür nikotinin gastrointestinal emilimini azaltır.

İnsandaki akut minimum öldürücü oral nikotin dozunun 40 ila 60 mg olduğu düşünülmektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Nikotin bağımlılığında kullanılan ilaçlar  
ATC kodu: N07BA01

Nikotin, periferik ve merkezi sinir sistemindeki nikotinic asetilkolin reseptörlerinin agonistidir ve merkezi sinir sistemi (MSS) ve kardiyovasküler etkileri belirgindir.

Tütün içeren ürünlerin sürekli, düzenli kullanımının aniden kesilmesi, yoksunluk (sigara içme isteği) dahil olmak üzere sigara bırakma belirtilerine sahip karakteristik bir sendromla sonuçlanır.

Klinik çalışmalar, nikotin replasman ürünlerinin, sigara kullanıcılarının kan nikotin seviyelerini yükselterek ve bu sigara bırakma belirtilerini hafifleterek sigaradan uzak durmalarına yardımcı olabileceğini göstermiştir.



### Sigara içme isteğini hafifletme

Nikotin sakızı veya nikotin pastiliyle karşılaştırıldığında, oromukozal sprey kaynaklı nikotinin emilimi daha hızlıdır (Bkz. bölüm 5.2).

Sağlıklı 200 sigara kullanıcısında yürütülen açık etiketli, tek dozlu, çapraz geçişli bir yoksunluk çalışmasında, 1 mg'lık iki spreyn, sigara içme isteğini, uygulamadan 60 saniye sonra başlayarak 4 mg nikotin pastilinden anlamlı olarak daha fazla azalttığı ve formülasyonlar arasındaki farkın 10 dakika boyunca sürdüğü gözlemlenmiştir.

Sağlıklı 61 sigara kullanıcısında yürütülen açık etiketli, tek dozlu, çapraz geçişli başka bir yoksunluk çalışmasında, 1 mg'lık 2 spreyn, başlangıç sigara içme istekleri şiddetli olarak derecelendirilen gönüllülerin alt kümesi de dahil olmak üzere, çalışma popülasyonunda uygulamadan 30 saniye sonra başlayarak, sigara içme isteğini referans üründen anlamlı olarak daha fazla azalttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, 53/58 (%91) ve 45/58 (%78) gönüllü, çalışma süresi boyunca (yani 2 saat) sigara içme isteklerinde sırasıyla %25 ve %50 azalmaya ulaşmıştır.

### Sigara içmeyi bırakma

Plasebo kontrollü iki adet etkililik çalışması yapılmıştır. İlk çalışmada, 83/318 (%26,1) oromukozal sprey kullanan katılımcı, plasebo grubunda 26/161 (%16,1) ile karşılaştırıldığında 6. haftada sigarayı bırakmayı başarmıştır. 24 ve 52 haftada, oromukozal sprey grubunda sırasıyla 50/318 (%15,7) ve 44/318 (%13,8) ve plasebo grubunda sırasıyla 11/161 (%6,8) ve 9/161 (%5,6) katılımcı sigarayı bırakmayı başarmıştır. İkinci çalışmada, oromukozal sprey grubunda 30/597 (%5,0) katılımcı, plasebo grubundaki 15/601 (%2,5) ile karşılaştırıldığında 6. haftada sigara içmeyi bırakmıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Uygulama şeklindeki değişikliklerin, emilimin hızı ve kapsamı üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Oromukozal spreyn farmakokinetiği 4 çalışmada incelenmiştir. Çalışmalara 141 gönüllü dahil edilmiştir.

### Emilim

5,3 ng/mL maksimum konsantrasyona 2 mg dozun uygulanmasından 13 dakika sonra ulaşılmıştır. Uygulamadan sonraki ilk 10 dakika boyunca eğri altı alan (EAA) karşılaştırıldığında, 1 ve 2 mg'lık bir dozda oromukozal sprey ile ilgili değerler, 4 mg'lık dozlarda hem nikotin sakızı hemde nikotin pastili ile ilgili olanlardan daha fazladır (0,48 ve 0,64 saat.ng/mL'ye karşı 0,33 ve 0,33 saat.ng/mL).

EAA<sub>∞</sub> değerleri, oromukozal sprey tarafından uygulanan nikotinin biyoyararlanımının, nikotin sakız veya pastiline benzer olduğunu göstermektedir. Oromukozal sprey 2 mg'ın EAA<sub>∞</sub>'si, nikotin sakızı 4 mg ve nikotin pastil 4 mg için sırasıyla 23,0 saat.ng/mL ve 26,7 saat.ng/mL ile karşılaştırıldığında, 14,0 saat.ng/mL olarak ölçülmüştür.

Maksimum dozun (yani her 30 dakikada bir oromukozal sprey 1 mg'lık 2 sprey) uygulanmasından sonra elde edilen kararlı durumdaki ortalama nikotin plazma konsantrasyonları, 4 mg nikotin sakız (saat başı 1 sakız) için 23,3 ng/mL ile ve 4 mg nikotin pastili (saat başı 1 pastil) için 25,5 ng/mL ile karşılaştırıldığında yaklaşık 28,8 ng/mL

büyüklüğündedir.

### Dağılım

İntravenöz nikotin uygulamasından sonra dağılım hacmi yaklaşık 2 ila 3 L/kg'dır.

Nikotinin plazma proteinine bağlanması % 5'ten azdır. Bu nedenle, eşzamanlı ilaç kullanımından kaynaklanan nikotin bağlanmasındaki değişikliklerin veya plazma proteinlerinin hastalık durumlarına göre değişikliklerinin nikotin farmakokinetiği üzerinde önemli etki göstermesi beklenmemektedir.

### Biyotransformasyon

Nikotin böbrekler ve akciğerde de metabolize ediliyor olsa da, başlıca metabolizma organı karaciğerdir. Ana bileşikten daha az etkin olduğuna inanılan 20'den fazla nikotin metaboliti tespit edilmiştir.

Nikotinin plazmada birincil metaboliti olan kotinin, 15 ila 20 saatlik bir yarılanma ömrüne ve nikotinden 10 kat fazla konsantrasyonlara sahiptir.

### Eliminasyon

Nikotinin ortalama plazma klerensi 70 L/saat ve yarılanma ömrü 2-3 saattir.

Primer üriner metabolitleri kotinin (dozun %12'si) ve trans-3-hidroksi-kotinindir (dozun %37'si). Nikotinin yaklaşık %10'u idrarda değişmeden atılır. Yüksek akış hızı ve idrarın asidifikasyonu (pH<5) durumlarında, nikotinin yaklaşık %30'u idrarda değişmeden atılabilir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

1 mg oromukozal spreyin 1, 2, 3 ve 4 spreylilik tekli dozları verildiğinde gösterildiği gibi EAA<sub>∞</sub> ve C<sub>maks</sub>'ın doz-doğrusallık ilişkisinden sadece küçük bir sapma vardır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin progresif şiddeti, toplam nikotin klerensinin azalması ile ilişkilidir. Nikotin klerensi, şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde ortalama %50 oranında azalmıştır. Hemodiyalize giren sigara kullanıcılarında nikotin seviyelerinin arttığı görülmüştür.

### Karaciğer Yetmezliği:

Nikotinin farmakokinetiği, hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 5) olan hastalarda etkilenmemektedir ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 7) olan hastalarda %40-50 azalmaktadır. Child-Pugh skoru > 7 olan gönüllülere ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

### Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı hastalarda, toplam nikotin klerensinde, doz ayarlanmasını gerekli kılmayan minör bir azalma olduğu gösterilmiştir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Nikotinin *in vitro* genotoksisite testi ağırlıklı olarak negatif sonuç vermiştir. Yüksek nikotin konsantrasyonlarında test yapıldığında da sonuçlar benzerdir.

*İn vivo* genotoksisite testleri negatiftir.

Hayvan deneyleri, nikotin maruziyetinin doğum ağırlığında azalmaya, bir batında doğan yavruların boyutunda küçülmeye ve yavruların sağkalımında azalmaya yol açtığını göstermiştir.

Karsinojenite testlerinin sonuçları, nikotinin tümörijenik bir etkisine dair net bir kanıt sağlamamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Propilen glikol (E1520)

Etanol, susuz

Trometamol

Poloksamer 407

Gliserol (E422)

Sodyum hidrojen karbonat

Levomentol

Kırmızı meyve aroması

Ferahlatıcı aroma

Sukraloz

Asesülfam potasyum

Bütil hidroksitoluen (E321)

Hidroklorik asit (pH düzenleyici)

Saf su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PET şişe içerisinde 13,2 ml çözelti bulunur. Bir şişe 1 mg'lık 150 spreye denk gelir, Şişe aktivatörlü mekanik spre pompası olan bir cihaz içine yerleştirilmiştir. Çocuk koruma kilidi mevcuttur.

Karton kutu içinde 1 veya 2 adet spre cihaz (iki farklı ambalaj boyutu bulunmaktadır).

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Sprey şişesinin içinde kalan nikotin, sulu ortamlara ulaşması durumunda zararlı olabilir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

JNTL Turkey Tüketici Sağlığı Ltd. Şti. Beykoz/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/736

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**