

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonnic 1 mg/spray munnspray, oppløsning med peppermyntesmak

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

0,07 ml inneholder 1 mg nikotin tilsvarende 1 mg nikotin/spray.

Hjelpestoff med kjent effekt: etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Munnspray, oppløsning

Klar oppløsning med svak lukt av peppermynte.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikasjoner

For behandling av tobakkavhengighet ved å dempe nikotinsug og abstinenssymptomer. Behandlingen skal gjøre røykeslutt lettere hos røykere som er motiverte for å slutte, eller gjøre røykereduksjon lettere hos røykere som ikke kan eller vil slutte å røyke.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Sprayen skal sprayeres i munnhulen 1-2 ganger mellom kinnet og tennene når en sigarett normalt skulle røykes eller om røykesug oppstår. Om røykesuget ikke går over i løpet av noen minutter etter en enkelt spray, kan en ny spray tas. Dersom 2 sprayer er nødvendig, kan man fortsette med 2 sprayer ved hvert doseringstidspunkt. De fleste røykere trenger 1-2 sprayer hvert 30. minutt til en gang i timen. Inntil 4 sprayer per time kan benyttes. Man bør ikke ta mer enn 2 sprayer per doseringstilfelle eller 64 sprayer (4 sprayer per time i løpet av 16 timer) i en 24-timers periode.

Pediatrisk populasjon

Zonnic munnspray skal ikke brukes av ungdom (12-17 år) uten anbefaling fra helsepersonell.

Zonnic skal ikke gis til barn under 12 år.

Røykeslutt

Behandlingstiden er individuell. Vanligvis bør behandlingen vare i minst 3 måneder.

Gradvis avvenning fra munnspray bør deretter startes. Behandlingen bør seponeres når dosen er redusert til 1-2 sprayer daglig. Regelmessig bruk av Zonnic munnspray i mer enn 1 år er vanligvis ikke å anbefale. I noen tilfeller kan en lengre behandlingsperiode være nødvendig for å unngå tilbakefall. Noen ekstra munnsprayer bør beholdes da røykesug plutselig kan oppstå.

Røykereduksjon

Zonnic munnspray brukes mellom røykeperioder for å forlenge de røykfrie oppholdene og for å redusere røykingen så mye som mulig. Profesjonell hjelp bør oppsøkes dersom reduksjon i antall sigaretter ikke er oppnådd etter 6 ukers behandling.

Forsøk på å slutte å røyke bør iverksettes så snart røykeren er motivert, men ikke senere enn 6 måneder etter behandlingsstart. Profesjonell hjelp bør oppsøkes dersom det ikke er mulig å iverksette et seriøst forsøk på å slutte å røyke innen 9 måneder. Regelmessig bruk av Zonnic i mer enn ett år er vanligvis ikke anbefalt. Noen tidligere røykere kan trenge behandling med munnspray i en lengre periode for å unngå tilbakefall. Gjenværende munnsprayer bør beholdes da røyksug plutselig kan oppstå.

Administrasjonsmåte

Munnsprayen skal sprayes mellom kinnet og tennene. Spraydysen skal vendes til siden og deretter siktes mellom kinnet og tennene. Spray 1-2 ganger og skifte mellom venstre og høyre kinn.

Man skal ikke spise eller drikke samtidig som man bruker munnsprayen.

Veiledning og oppfølging under behandling vil normalt forbedre sjansene for å lykkes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Personer som aldri har brukt tobakk.
- Barn under 12 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fordelene med røykeslutt overveier normalt enhver risiko forbundet med korrekt administrert nikotinerstatningsprodukt (NEP).

For pasienter med følgende lidelser bør nytte/risiko forholdet vurderes av egnet helsepersonell:

- *Hjerte- og karsykdom: Røykeavhengige med nylig gjennomgått hjerteinfarkt, ustabil eller tiltagende angina inkludert Prinzmetal angina, alvorlig hjertearytmi, nylig gjennomgått cerebrovaskulær hendelse og/eller som har ukontrollert hypertensjon* bør oppmuntres til røykeslutt uten farmakologisk intervensjon (som f.eks rådgivning). Dersom dette mislykkes kan bruk av munnspray vurderes. Sikkerhets- og effektdata fra denne pasientgruppen er imidlertid begrenset og oppstart bør kun foregå under tett medisinsk overvåking.
- *Diabetes mellitus.* Pasienter med diabetes mellitus bør rådes til å måle blodsukknivået oftere enn vanlig når de slutter å røyke og starter opp med nikotinerstatningsprodukter, ettersom en redusert nikotinindusert frisetting av katekolaminer kan påvirke karbohydratmetabolismen.
- *Allergiske reaksjoner:* Følsomhet for angioødem og urtikaria.
- *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Brukes med forsiktighet av pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon fordi clearance av nikotin eller dets metabolitter kan være redusert med potensiale for økte bivirkninger.
- *Feokromocytom og ukontrollert hypertyreoidisme:* Brukes med forsiktighet av pasienter med ukontrollert hypertyreoidisme eller feokromocytom siden nikotin medfører frisetting av katekolaminer.
- *Gastrointestinale lidelser:* Nikotin kan forverre symptomer hos pasienter som lider av øsofagitt eller magesår. I slike tilfeller bør nikotinerstatningsprodukter brukes med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Advarsel for barn: Nikotindoser som tolereres av røykere kan gi alvorlig forgiftning hos barn, og kan være fatale. Produkter som inneholder nikotin bør ikke oppbevares slik at de kan håndteres eller inntas av barn, se pkt. 4.9 Overdosering.

Overført avhengighet: Overført avhengighet kan forekomme, men er både mindre skadelig og lettere å avslutte enn røykeavhengighet.

Røykeslutt: Polysykliske aromatiske hydrokarboner i tobakksrøyk induserer metabolismen av legemidler som metaboliseres via CYP 1A2 (og muligens av CYP 1A1). Røykeslutt kan derfor resultere i redusert metabolisme og økt blodkonsentrasjonen av slike legemidler. Dette har potensielt klinisk relevans for legemidler med smalt terapeutisk vindu, slik som teofyllin, takrin, klozapin og ropinirol. Plasmakonsentrasjonen av andre legemidler som metaboliseres delvis av CYP1A2, som for eksempel imipramin, olanzapin, klomipramin og fluvoksamin, kan også øke ved røykeslutt selv om data som støtter dette mangler, og den mulige kliniske betydningen av denne effekten for disse legemidlene er ukjent. Begrensede data indikerer at metaboliseringen av flekainid og pentazocin også kan bli redusert av røyking.

Hjelpestoffer: Munnsprøyen inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per spraydose.

Det må utvises forsiktighet for ikke å få spray i øynene ved bruk av munnsprøyen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen klinisk relevante interaksjoner mellom nikotinerstatningsprodukter og andre legemidler er med sikkerhet dokumentert. Nikotin kan imidlertid øke den hemodynamiske effekten av adenosin, dvs. økt blodtrykk og hjerterefrekvens, samt økt smerterespons (anginalignende brystmerter) fremkalt av adenosinadministrering (se pkt. 4.4, Røykeslutt).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

I motsetning til de kjente bivirkningene røyking har på menneskers fruktbarhet og graviditet, er effekten av terapeutisk nikotinbehandling ukjent. Per i dag er det ikke behov for spesifikke råd for bruk av sikker prevensjon hos kvinner. Det mest fornuftige for enhver kvinne som planlegger å bli gravid, er å være både røykfri og ikke bruke nikotinerstatningsprodukter.

Selv om røyking kan forårsake uønskede effekter på mannlig fertilitet, eksisterer det ingen bevis for at spesielle preventive tiltak er nødvendig for menn under behandling med nikotinerstatningsprodukter.

Graviditet

Røyking under graviditet assosieres med risikoer som redusert intrauterin vekst, prematur fødsel eller dødfødsel. Røykeslutt er det mest effektive tiltaket for å forbedre helsen til både den gravide røykeren og hennes barn. Jo tidligere avholdenhet oppnås, jo bedre.

Nikotin passerer over til fosteret og påvirker pustebevegelser og sirkulasjon. Effekten på sirkulasjonen er doseavhengig.

En gravid røyker bør alltid rådes til å stoppe helt med røyking uten bruk av nikotinerstatningsprodukter. Risikoen ved fortsatt røyking kan representere større risiko for fosteret sammenliknet med nikotinerstatningsprodukter i et program for veiledet røykeavvenning. Bruk av Zonnic hos gravide røykere bør kun startes etter råd fra helsepersonell.

Amming

Nikotin passerer fritt over i morsmelk i mengder som kan påvirke barnet, selv i terapeutiske doser. Zonnic bør derfor ikke brukes under amming. Hvis røykeslutt ikke oppnås bør bruk av Zonnic hos røykere som ammer kun startes etter råd fra helsepersonell. Kvinner bør bruke munnsprøyen rett etter amming og la det gå så lang tid som mulig (anbefalt 2 timer) mellom bruk av munnsprøyen og neste amming.

Fertilitet

Røyking øker risikoen for infertilitet hos kvinner og menn. In vitro-studier har vist at nikotin kan ha en negativ påvirkning på spermiekvaliteten hos mennesker. Redusert spermiekvalitet og nedsatt fertilitet er vist hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zonnic har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Effekter av røykeavvenning

Uavhengig av metode for røykeavvenning, kjennetegnes det å slutte med tobakk av en rekke symptomer. Disse inkluderer emosjonelle eller kognitive effekter slik som dysfori eller nedstemthet, insomni, irritabilitet, frustrasjon eller sinne, angst, konsentrasjonsvansker og rastløshet eller utålmodighet. Fysiske effekter kan også forekomme slik som redusert hjerterefrekvens, økt appetitt eller vektøkning, svimmelhet eller ørhet (presyncopal symptoms), hoste, forstoppelse, blødende tannkjøtt eller after/sår, eller nasofaryngitt. I tillegg, og av klinisk betydning, kan nikotinsug resultere i en sterk trang til å røyke.

Zonnic kan forårsake de samme bivirkningene som sett ved nikotin administrert for annet formål og disse er hovedsakelig doseavhengige. Allergiske reaksjoner slik som angioødem, urtikaria eller anafylakse kan oppstå hos følsomme pasienter.

Lokale bivirkninger likner de som ses ved bruk av andre orale produkter. I løpet av de første få dager av behandlingen kan man oppleve en irritasjon i munn og svelg, og hikke er svært vanlig. Toleranse vil normalt utvikles ved fortsatt bruk.

Daglig innsamling av data fra forsøkspersoner har vist at de svært vanlige bivirkningene oppstår i løpet av de første 2-3 ukene etter behandlingsstart for deretter å avta.

Tabellen angir bivirkninger rapportert ved bruk av orale nikotin formuleringer i kliniske studier og etter markedsføring. Frekvensen er estimert fra kliniske studier for bivirkninger identifisert etter markedsføring.

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Rapporterte bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Overfølsomhet
Ikke kjent	Allergiske reaksjoner inkludert angioødem og anafylakse
Psykiske lidelser	
Mindre vanlige	Unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Dysgeusi, parestesi
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Uklart syn, økt tåreproduksjon
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Palpitasjoner, takykardi, atrieflimmer
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Rødme, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hikke, irritasjon i hals
Mindre vanlige:	Bronkospasme, rhinoré, dysfoni, dyspné, nesetetthet, orofaryngeal smerte, nysing, tetthet i halsen
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme

Vanlige	Abdominal smerter, munntørhet, diaré, dyspepsi, flatulens, økt spyttsekresjon, stomatitt, oppkast
Mindre vanlige	Raping, blødende tannkjøtt, glossitt, orale blemmer og slimhinneavskalling, oral parestesi
Sjeldne	Dysfagi, oral hypoestesi, brekninger
Ikke kjent	Tørr hals, mage-tarm ubehag, smerte i leppene
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Hyperhydrose, pruritus, utslett, urtikaria
Ikke kjent	Erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Brennende følelse på administrasjonsstedet, fatigue
Sjeldne	Asteni, brystmerter og ubehag, utilpasshet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved bruk i henhold til instruksjon kan symptomer på overdosering med nikotin forekomme hos pasienter med lavt nikotininntak før behandling eller ved samtidig bruk av andre nikotinkilder.

Symptomer på overdosering er de som oppstår ved akutt nikotinforgiftning og omfatter kvalme, oppkast, økt spyttproduksjon, magesmerter, diaré, svetting, hodepine, svimmelhet, hørselsforstyrrelser og uttalt svakhet. Ved høye doser kan disse symptomene etterfølges av hypotensjon, svak og uregelmessig puls, pustevansker, utmattelse, sirkulasjonssvikt og generaliserte kramper.

Pediatrisk populasjon

Nikotindoser som tolereres av voksne røykere under behandling kan gi alvorlige forgiftningssymptomer hos små barn og medføre fatalt utfall. Mistanke om nikotinforgiftning hos barn krever øyeblikkelig hjelp og behandles umiddelbart.

Behandling av overdose: Nikotintilførsel skal stoppes omgående og pasienten behandles symptomatisk. Dersom en stor mengde nikotin svelges reduserer aktivt kull gastrointestinal absorpsjon av nikotin.

Den laveste akutte, dødelige perorale dose nikotin til menneske antas å være 40 til 60 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved nikotinavhengighet, ATC-kode: N07BA01

Nikotin er en agonist på nikotinreseptorene i det perifere og sentrale nervesystem, og har tydelige CNS og kardiovaskulære effekter.

Brå seponering av bruk av tobakkholdige produkter resulterer i et karakteristisk syndrom med symptomer på abstinens som inkluderer et sterkt røykesug.

Kliniske studier har vist at nikotinerstatningsprodukter kan hjelpe røykere å avstå fra røyking ved å dempe disse abstinenssymptomene.

Sammenlignet med nikotintygggegummi eller nikotin sugetabletter er absorpsjonen av nikotin fra munnhulespray raskere (pkt. 5.2).

I en åpen, enkeltdose, overkrysningsstudie på abstinens hos 48 friske røykere ble det sett at 1 eller 2 sprayer med Zonnic 1 mg/dose munnspray reduserte røyksuget signifikant mer enn nikotin sugetabletter 4 mg 1 minutt etter administrasjon. Det er ikke vist at egenskapene ved sprayformuleringen utgjorde noen forskjell med hensyn til røykeslutt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mengden frigitt nikotin som absorberes fra munnsprøyen avhenger av mengden nikotin som frigis i munnhulen og hvilken andel av denne som svelges. Mesteparten av det nikotinet som frigis absorberes gjennom munnslimhinnen. Den systemiske biotilgjengeligheten av nikotin som er svelget er lavere på grunn av «first-pass» eliminasjon.

I normale tilfeller frigis ca. 1 mg nikotin fra en spraydose munnspray.

Opptaket av nikotin fra munnsprøyen ble detektert etter 4 minutter, det første tidspunktet som ble testet. I den samme studien ble det ikke observert noe nikotinopptak 4 minutter etter administrering av nikotinsugetabletter. Median T_{max} var 30 minutter (intervall 4 til 120 minutter) etter administrering av en spraydose på henholdsvis 1 eller 2 mg. Maksimal plasmakonsentrasjon var henholdsvis 3,1 og 5,2 ng/ml og AUC_{inf} var henholdsvis 10 og 17 h*ng/ml etter en spraydose på henholdsvis 1 og 2 mg.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet etter intravenøs administrasjon av nikotin er ca. (2-) 3 l/kg, og halveringstiden er ca. 2 timer. Andre sykdommer eller samtidig bruk av andre legemidler som påvirker nivået av plasmaproteiner forventes ikke å ha noen signifikant effekt på kinetikken til nikotin.

Biotransformasjon

Nikotin metaboliseres hovedsakelig i leveren, og plasmaclearance er i gjennomsnitt ca. 70 l/time. Nikotin metaboliseres også i nyrer og lunger. Mer enn 20 metabolitter er identifisert, hvorav alle antas å være mindre aktive enn nikotin. Hovedmetabolitten til nikotin er kotinin som har en halveringstid på 15-20 timer og gir en plasmakonsentrasjon som er 10 ganger høyere enn den for nikotin. Plasmaproteinbindingen er mindre enn 5 %.

Eliminasjon

Hovedmetabolittene i urin er kotinin (15 % av dosen) og trans-3-hydroksykotinin (45 % av dosen). Ca. 10 % nikotin utskilles uendret i urinen. Så mye som 30 % nikotin kan utskilles i urinen ved økt diurese og surgjøring av urinen under pH 5.

Spesielle populasjoner

Sterkt nedsatt nyrefunksjon antas å påvirke totalclearance av nikotin.

Farmakokinetikken til nikotin er ikke påvirket hos cirrhotiske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad 5) og nedsatt hos levercirrhosepasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad 7). Økte nikotinnivåer er observert hos hemodialysepasienter som røyker.

Det er vist en liten reduksjon av nikotins totalclearance hos friske, eldre brukere, men dosejustering er ikke nødvendig.

Det er ikke observert forskjeller i kinetikken til nikotin hos menn og kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nikotin viste positive resultater i noen *in vitro* gentoksisitetstester, men det var også negative resultater med de samme testsystemene. Nikotin var negativt i *in vivo*-tester.

Dyrestudier har vist at nikotin induserer postimplantasjonstap og reduserer vekst hos fostre.

Resultatene fra karsinogenitetstester ga ingen klare holdepunkter for en karsinogen effekt av nikotin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukralose
Peppermynthesmak
Etanol
Glyserol
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumhydroksid
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av glass eller plast (PET) med spraydysen (spraymunnstykke) av polypropylen. Hver flaske inneholder 3 ml (40 sprayer) eller 15 ml (200 sprayer).

Pakningsstørrelser:
40 sprayer
200 sprayer
400 (2x200) sprayer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Niconovum AB
Box 31008
SE-200 49 Malmö
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11083

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juni 2016

Dato for siste fornyelse: 19. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2024