

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Nicotin AL 1 mg/Sprühstoß Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Ein Sprühstoß setzt 1 mg Nicotin in 0,07 ml Lösung frei.

1 ml Lösung enthält 13,6 mg Nicotin.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:**

Ethanol 7 mg/Sprühstoß

Propylenglycol 10,5 mg/Sprühstoß

Natrium 0,5 mg/Sprühstoß

Benzylalkohol 0,018 mg/Sprühstoß

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung

Klare, farblose bis bräunliche Lösung.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Nicotin AL wird angewendet zur Behandlung der Tabakabhängigkeit bei Erwachsenen durch Linderung der Nicotinentzugssymptome, einschließlich des Rauchverlangens, beim Versuch das Rauchen aufzugeben. Die komplette Einstellung des Rauchens sollte das endgültige Ziel sein. Nicotin AL sollte vorzugsweise in Verbindung mit Beratung und unterstützenden Maßnahmen angewendet werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Die Anwender sollten während der Behandlung mit Nicotin AL das Rauchen vollständig einstellen.

**Erwachsene und ältere Patienten**

Die folgende Übersicht zeigt das empfohlene Anwendungsschema für das Spray zur Anwendung in der Mundhöhle während der vollen Dosierung (Schritt I) und während des Ausschleichens der Dosierung (Schritt II und Schritt III). Es können bis zu 4 Sprühstöße pro Stunde angewendet werden. Pro Anwendung sollten 2 Sprühstöße nicht überschritten und innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 64 Sprühstöße (4 Sprühstöße pro Stunde über 16 Stunden) angewendet werden.

**Schritt I: Wochen 1 bis 6**

1 oder 2 Sprühstöße, wenn normalerweise Zigaretten geraucht würden oder beim Auftreten von Rauchverlangen. Wenn nach einem Sprühstoß das Verlangen zu rauchen nicht innerhalb weniger Minuten nachlässt, sollte ein zweiter Sprühstoß angewendet werden. Falls 2 Sprühstöße erforderlich sind, sollten bei den folgenden Anwendungen 2 aufeinanderfolgende Sprühstöße angewendet werden.

Die meisten Raucher benötigen 1 bis 2 Sprühstöße alle 30 bis 60 Minuten.

**Schritt II: Wochen 7 bis 9**

Mit der Verringerung der Anzahl von Sprühstößen pro Tag beginnen. Am Ende

von Woche 9 sollten die Patienten nur noch die Hälfte der in Schritt I durchschnittlich angewendeten Anzahl von Sprühstößen pro Tag anwenden.

**Schritt III: Wochen 10 bis 12**

Die Anzahl der Sprühstöße pro Tag weiter verringern, so dass die Patienten in Woche 12 nicht mehr als 4 Sprühstöße pro Tag anwenden. Wenn die Patienten die Anwendung auf 2 bis 4 Sprühstöße pro Tag reduziert haben, sollte das Spray abgesetzt werden.

Beispiel: Wenn üblicherweise durchschnittlich 15 Zigaretten pro Tag geraucht werden, sollten im Verlauf des Tages mindestens 15-mal 1 bis 2 Sprühstöße angewendet werden.

Um nach Schritt III rauchfrei zu bleiben, können die Patienten das Spray zur Anwendung in der Mundhöhle in Situationen mit starkem Rauchverlangen weiter anwenden. In diesen Situationen kann zunächst 1 Sprühstoß angewendet werden und ein zweiter Sprühstoß, falls ein Sprühstoß nicht innerhalb weniger Minuten hilft. In dieser Phase sollten nicht mehr als 4 Sprühstöße pro Tag angewendet werden.

Eine mehr als 6 Monate dauernde regelmäßige Anwendung des Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle wird nicht empfohlen. Bei einigen ehemaligen Rauchern kann eine längere Behandlung notwendig sein, um einen Rückfall in ihre Rauchgewohnheiten zu verhindern. Nicht verwendetes Spray sollte für die Anwendung beim Auftreten eines plötzlichen Rauchverlangens aufbewahrt werden.

**Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden. Zur Behandlung von Jugendlichen unter 18 Jahren mit diesem Arzneimittel liegen keine Erfahrungen vor.

**Art der Anwendung**

Das Spray sollte gebrauchsfertig gemacht und anschließend die Spraydüse so nah wie möglich an den offenen Mund gehalten werden. Durch festes Drücken oben auf den Spender wird ein Sprühstoß in den Mund freigesetzt. Dabei sollte eine Benetzung der Lippen vermieden werden. Die Anwender sollten während des Sprühens nicht inhalieren, damit kein Spray in den Respirationstrakt gelangt.

Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn der Anwender nach dem Sprühen für einige Sekunden nicht schluckt.

Die Anwender dürfen während der Anwendung des Sprays nicht essen oder trinken.

Durch Beratung und unterstützende Maßnahmen lässt sich die Erfolgsrate in der Regel verbessern.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren,
- Personen, die nie geraucht haben.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dieses Arzneimittel darf nicht von Nichtrauchern angewendet werden.

Der Nutzen der Raucherentwöhnung überwiegt jedes mit einer korrekt angewendeten Nicotinersatztherapie verbundene Risiko.

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen sollte eine Risiko-Nutzen-Abwägung durch medizinisches Fachpersonal erfolgen:

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen:** Abhängige Raucher mit einem kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkt, instabiler oder sich verschlechternder Angina pectoris (einschließlich Prinzmetal-Angina), schweren Herzrhythmusstörungen, kürzlich aufgetretenem Schlaganfall und/oder unkontrollierter Hypertonie sollten dazu angehalten werden, das Rauchen ohne medikamentöse Unterstützung aufzugeben (z.B. mit Hilfe einer Beratung). Falls dies nicht gelingt, kann die Anwendung des Sprays erwogen werden. Da die Daten zur Sicherheit bei dieser Patientengruppe jedoch begrenzt sind, sollte die Anwendung nur unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen.
- **Diabetes mellitus:** Wenn eine Nicotinersatztherapie eingeleitet und das Rauchen aufgegeben wird, sollten Patienten mit Diabetes mellitus dazu angehalten werden, ihren Blutzuckerspiegel häufiger als üblich zu kontrollieren, da eine Reduktion der durch Nicotin induzierten Katecholaminfreisetzung den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen kann.
- **Allergische Reaktionen:** Disposition zu Angioödem und Urtikaria.
- **Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion:** Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion und/oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist Vorsicht geboten, da die Ausscheidung von Nicotin oder seiner Metaboliten vermindert sein kann, sodass es verstärkt zu Nebenwirkungen kommen kann.
- **Phäochromozytom und unkontrollierter Hyperthyreoidismus:** Bei Patienten mit unkontrolliertem Hyperthyreoidismus oder Phäochromozytom ist Vorsicht geboten, da Nicotin zur Freisetzung von Katecholaminen führt.
- **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Nicotin kann die Beschwerden von Patienten verstärken, die an Ösophagitis und Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren leiden. Daher sollten Nicotinersatzpräparate bei diesen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

**Kinder und Jugendliche**

**Gefahr bei Kindern:** Nicotindosen, die von Rauchern toleriert werden, können bei Kindern schwere Vergiftungserscheinungen hervorrufen, die tödlich verlaufen können. Nicotinhalige Präparate müssen so aufbewahrt werden, dass Kinder nicht mit ihnen spielen oder sie einnehmen können (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung).

**Übertragung der Abhängigkeit auf das Ersatzmittel:** Eine übertragene Abhängigkeit kann auftreten, ist aber weniger schäd-

lich und leichter zu durchbrechen als die Abhängigkeit vom Rauchen.

**Einstellen des Rauchens:** Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch beeinflussen den Stoffwechsel von Arzneimitteln, die durch CYP1A2 (und möglicherweise durch CYP1A1) metabolisiert werden. Wenn ein Raucher das Rauchen aufgibt, kann dies zu einer Verlangsamung der Metabolisierung und dadurch zu erhöhten Blutspiegeln solcher Arzneimittel führen. Dies kann bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite klinisch relevant sein (z.B. Theophyllin, Tacrin, Clozapin, Ropinirol). Die Plasmakonzentration anderer Arzneimittel, die teilweise durch CYP1A2 metabolisiert werden (wie z.B. Imipramin, Olanzapin, Clomipramin und Fluvoxamin) können ebenfalls beim Einstellen des Rauchens ansteigen, wengleich es keine Daten gibt, die diesen Effekt belegen, und die klinische Signifikanz dieses Effekts für diese Arzneimittel nicht bekannt ist. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass der Metabolismus von Flecainid und Pentazocin ebenfalls durch das Rauchen beeinflusst werden könnte.

#### **Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Sprühstoß.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Sprühstoß d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 10,5 mg Propylenglycol pro Sprühstoß, entsprechend 150 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,018 mg Benzylalkohol pro Sprühstoß entsprechend 0,264 mg/ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Es ist darauf zu achten, das Spray während der Anwendung nicht in die Augen zu sprühen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Nicotinersatzpräparaten und anderen Arzneimitteln definitiv festgestellt. Nicotin kann jedoch möglicherweise die hämodynamischen Wirkungen von Adenosin verstärken und dadurch z.B. den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen und die durch Adenosinabgabe provozierte Schmerzreaktion (Angina-pectoris-artiger Brustschmerz) steigern. Siehe Abschnitt 4.4 für weitere Informationen zur Veränderung der Metabolisierung bestimmter Arzneimittel beim Einstellen des Rauchens.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen**

Im Gegensatz zu den wohlbekannten schädlichen Auswirkungen des Tabakrauchens auf Empfängnis und Schwangerschaft des Menschen, sind die Effekte einer therapeutischen Nicotinbehandlung unbekannt. Auch wenn bisher keine spezifische Empfehlung zur Kontrazeption bei Frauen für erforderlich gehalten wird, besteht die umsichtigste Vorgehensweise für Frauen mit Kinderwunsch darin, weder zu rauchen

noch eine Nicotinersatztherapie zu verwenden.

Während das Rauchen negative Auswirkungen auf die männliche Zeugungsfähigkeit haben kann, gibt es keine Hinweise darauf, dass bei Männern unter Nicotinersatztherapie besondere kontrazeptive Maßnahmen erforderlich wären.

#### **Schwangerschaft**

Rauchen während der Schwangerschaft ist mit Risiken wie z.B. verzögertes intrauterines Wachstum, Frühgeburt oder Totgeburt verbunden. Ein vollständiger Rauchstopp ist die effektivste Einzelmaßnahme, um die Gesundheit der schwangeren Raucherin und ihres Kindes zu verbessern. Je früher ein Rauchverzicht erzielt wird, desto besser. Nicotin geht in den Fetus über und beeinflusst seine Atembewegungen und seinen Kreislauf. Die Wirkung auf den Kreislauf ist dosisabhängig.

Deshalb sollte einer schwangeren Raucherin immer geraten werden, das Rauchen ohne die Anwendung einer Nicotinersatztherapie vollständig einzustellen. Für den Fetus ist fortgesetztes Rauchen wahrscheinlich gefährlicher als die Anwendung von Nicotinersatzpräparaten in einem überwachten Raucherentwöhnungsprogramm. Die Anwendung dieses Arzneimittels durch schwangere Raucherinnen sollte nur nach Beratung durch einen Angehörigen eines medizinischen Fachberufes eingeleitet werden.

#### **Stillzeit**

Nicotin geht ungehindert in die Muttermilch über, in Mengen, die selbst in therapeutischen Dosen das Kind beeinträchtigen können. Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte daher während der Stillzeit vermieden werden. Falls ein Rauchverzicht nicht erreicht wird, sollte die Anwendung dieses Arzneimittels bei stillenden Raucherinnen nur nach Beratung mit einem Angehörigen eines medizinischen Fachberufes eingeleitet werden. Frauen sollten das Arzneimittel direkt nach dem Stillen anwenden und zwischen der Anwendung des Sprays und dem nächsten Stillen so viel Zeit wie möglich vergehen lassen (empfohlen werden 2 Stunden).

#### **Fertilität**

Rauchen erhöht bei Frauen und Männern das Risiko für Unfruchtbarkeit. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Nicotin beim Menschen die Spermienqualität beeinträchtigt. Bei Ratten wurden eine beeinträchtigte Spermienqualität und eine verminderte Fruchtbarkeit nachgewiesen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **Auswirkungen des Nicotinentzugs**

Bei Patienten, die den gewohnheitsmäßigen Gebrauch von Tabakerzeugnissen auf welche Weise auch immer einstellen, ist mit einer Reihe von Symptomen zu rechnen. Diese schließen emotionale und kognitive

Effekte ein wie Dysphorie oder depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angst, Konzentrationsstörungen, Ruhelosigkeit oder Ungeduld. Ebenso können physische Effekte auftreten wie verminderte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit oder Gewichtszunahme, Schwindel, präsynkopale Symptome, Husten, Obstipation, Zahnfleischbluten, Aphthen und Nasopharyngitis. Nicotinverlangen mit Drang zum Rauchen ist ebenfalls als klinisch relevantes Symptom anerkannt.

Dieses Arzneimittel kann ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen wie andersartige Nicotinzufuhr. Diese Nebenwirkungen sind überwiegend dosisabhängig. Bei entsprechend disponierten Patienten können allergische Reaktionen wie Angioödem, Urtikaria oder Anaphylaxie auftreten.

Lokale Nebenwirkungen der Anwendung sind jenen ähnlich, die bei anderen oralen Darreichungsformen beobachtet werden. Während der ersten Behandlungstage kann es zu Reizungen in Mund und Rachen und besonders häufig zu Schluckauf kommen. Bei Daueranwendung ist eine Toleranzentwicklung üblich.

Die tägliche Datenerfassung von Studienprobanden hat gezeigt, dass sehr häufig vorkommende Nebenwirkungen während der ersten 2 bis 3 Wochen der Anwendung des Sprays auftreten und anschließend wieder abklingen.

In der Tabelle auf Seite 3 sind Nebenwirkungen von nicotinhaltigen Darreichungsformen zur Anwendung in der Mundhöhle aus klinischen Studien und seit Markteinführung aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen seit Markteinführung basieren auf denen aus klinischen Studien.

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

*Abt. Pharmakovigilanz*

*Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3*

*D-53175 Bonn*

*Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Bei vorschriftsmäßiger Anwendung können Symptome einer Nicotinüberdosierung bei Patienten auftreten, die vor der Behandlung einen geringen Nicotinkonsum hatten oder während der Behandlung gleichzeitig Nicotin auf andere Weise zu sich nehmen.

Systemorganklasse	Berichtete Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Anaphylaxie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Abnorme Träume
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Geschmacksstörung, Parästhesie
<b>Augenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen, vermehrte Tränensekretion
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Palpitationen, Tachykardie
Nicht bekannt	Vorhofflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hitzewallung, Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Schluckauf, Reizung im Rachen
Gelegentlich	Bronchospasmus, Rhinorrhö, Dysphonie, Dyspnoe, verstopfte Nase, oropharyngeale Schmerzen, Niesen, Engegefühl im Hals
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, vermehrter Speichelfluss, Stomatitis, Erbrechen
Gelegentlich	Aufstoßen, Zahnfleischbluten, Glossitis, Blasen und Abschilferung der Mundschleimhaut, orale Parästhesie
Selten	Dysphagie, Hypoästhesie im Mund, Würgen
Nicht bekannt	Trockenheit im Rachen, gastrointestinale Beschwerden, schmerzende Lippen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Nicht bekannt	Erythem
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Brennen, Fatigue
Gelegentlich	Asthenie, Beschwerden und Schmerzen im Brustbereich, Unwohlsein

Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten Nicotinvergiftung, zu denen Übelkeit, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss, Abdominalschmerz, Diarrhö, Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Schwindel, Hörstörungen und ausgeprägte Mattigkeit zählen. Bei hohen Dosen kann es in der Folge zu Hypotonie, schwachem und unregelmäßigem Puls, Atembeschwerden, Erschöpfung, Kreislaufkollaps und generalisierten Krampfanfällen kommen.

Kinder und Jugendliche

Nicotindosen, die von erwachsenen Rauchern während der Behandlung toleriert werden, können bei Kindern schwere Vergiftungserscheinungen mit möglicherweise tödlichem Verlauf hervorrufen. Der Verdacht auf eine Nicotinvergiftung bei einem Kind ist als medizinischer Notfall anzusehen und muss unverzüglich behandelt werden.

Behandlung der Überdosierung:

Die Nicotinzufuhr muss sofort beendet und der Patient symptomatisch behandelt werden. Wenn übermäßige Nicotinmengen verschluckt werden, reduziert Aktivkohle die

Aufnahme von Nicotin aus dem Gastrointestinaltrakt.

Es wird angenommen, dass die akute minimale letale Dosis von oralem Nicotin beim Menschen 40 bis 60 mg beträgt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit, ATC-Code: N07BA01

Nicotin ist ein Nicotinrezeptoragonist im peripheren und zentralen Nervensystem mit ausgeprägten zentralnervösen und kardiovaskulären Wirkungen.

Das plötzliche Absetzen des gewohnten, regelmäßigen Gebrauchs von Tabakerzeugnissen ist mit charakteristischen Entzugssymptomen einschließlich eines heftigen Rauchverlangens (Drang zum Rauchen) verbunden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Nicotinersatzpräparate Rauchern helfen können, das Rauchen aufzugeben, indem sie

die Nicotinspiegel im Blut anheben und die Entzugssymptome lindern.

Linderung des Rauchverlangens

Im Vergleich zu Nicotin-Kaugummis oder Nicotin-Lutschtabletten wird Nicotin aus dem Nicotin-Spray rascher resorbiert (siehe Abschnitt 5.2). In einer offenen Einzeldosis-Crossover-Studie zum Rauchverlangen mit 200 gesunden Rauchern wurde beobachtet, dass 2 Sprühstöße mit je 1 mg Nicotin das Rauchverlangen 60 Sekunden nach der Anwendung signifikant stärker reduzierten als eine Nicotin-Lutschtablette mit 4 mg. Der Unterschied zwischen den beiden Darreichungsformen hielt 10 Minuten an. Eine andere offene Einzeldosis-Crossover-Studie bei 61 gesunden Rauchern zeigte, dass 2 Sprühstöße mit je 1 mg Nicotin das Rauchverlangen bereits 30 Sekunden nach der Anwendung signifikant stärker reduzierten als das Referenzprodukt. Dies galt auch für die Untergruppe von Studienteilnehmern, die ihr Rauchverlangen vor der Anwendung als stark klassifiziert hatten. Zusätzlich lag der Anteil an Studienteilnehmern, die innerhalb des untersuchten Zeitraums (d.h. 2 Stunden) eine Linderung des Rauchverlangens um 25% und 50% erzielten, jeweils bei 53/58 (91%) und 45/58 (78%).

Raucherentwöhnung

Es wurden zwei Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsstudien durchgeführt. In der ersten Studie gelang es 83/318 (26,1%) der Studienteilnehmer, die das Spray zur Anwendung in der Mundhöhle angewendet hatten, in Woche 6 rauchfrei zu werden gegenüber 26/161 (16,1%) Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 und 52 gelang es jeweils 50/318 (15,7%) bzw. 44/318 (13,8%) der Studienteilnehmer, die das Spray zur Anwendung in der Mundhöhle angewendet hatten, rauchfrei zu werden gegenüber jeweils 11/161 (6,8%) und 9/161 (5,6%) in der Placebo-Gruppe. In der zweiten Studie waren 30/597 (5,0%) der Studienteilnehmer, die das Spray zur Anwendung in der Mundhöhle angewendet hatten, in Woche 6 rauchfrei gegenüber 15/601 (2,5%) in der Placebo-Gruppe.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Es wurde festgestellt, dass Unterschiede in der Darreichungsform signifikante Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption haben. Die Pharmakokinetik des Nicotin-Sprays wurde in 4 Studien untersucht, an denen 141 Probanden teilnahmen.

Resorption

Eine maximale Konzentration von 5,3 ng/ml wird innerhalb von 13 Minuten nach der Anwendung einer 2-mg-Dosis erreicht. Beim Vergleich der AUC während der ersten 10 Minuten nach der Anwendung liegen die Berechnungen für das Spray in einer Dosis von 1 und 2 mg über jenen für den nicotinhaltenen Kaugummi und die nicotinhalige Lutschtablette jeweils in einer Dosis von 4 mg (0,48 bzw. 0,64 h x ng/ml vs. 0,33 bzw. 0,33 h x ng/ml).

Die Berechnungen der AUC<sub>∞</sub> zeigen, dass die Bioverfügbarkeit des mit dem Nicotin-Spray verabreichten Nicotins jener des Nicotin-Kaugummis und der Nicotin-Lutsch-

tablette ähnlich ist. Die  $AUC_{\infty}$  nach 2 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle wurde mit  $14,0 \text{ h} \times \text{ng/ml}$  berechnet, verglichen mit  $23,0 \text{ h} \times \text{ng/ml}$  und  $26,7 \text{ h} \times \text{ng/ml}$  nach Nicotin-Kaugummi 4 mg bzw. Nicotin-Lutschtablette 4 mg.

Die durchschnittliche Nicotinplasmakonzentration im *Steady State* nach Anwendung der Maximaldosis (d.h. 2 Sprühstöße zu je 1 mg des Sprays alle 30 Minuten) liegt in der Größenordnung von etwa 28,8 ng/ml im Vergleich zu 23,3 ng/ml bei Anwendung des Nicotin-Kaugummis 4 mg (1 Kaugummi pro Stunde) und 25,5 ng/ml nach Anwendung der Nicotin-Lutschtablette 4 mg (1 Lutschtablette pro Stunde).

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Nicotin beträgt etwa 2 bis 3 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung von Nicotin liegt unter 5%. Daher ist nicht zu erwarten, dass Änderungen in der Nicotinbindung durch gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel oder Veränderungen der Plasmaproteine infolge von Erkrankungen signifikante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Nicotin haben.

#### Biotransformation

Nicotin wird überwiegend in der Leber metabolisiert, aber auch in Nieren und Lunge. Es wurden mehr als 20 Nicotinmetaboliten identifiziert, denen allen eine geringere Wirksamkeit als der Muttersubstanz zugeschrieben wird.

Der Hauptmetabolit von Nicotin im Plasma, Cotinin, hat eine Halbwertszeit von 15 bis 20 Stunden und Plasmakonzentrationen, die die des Nicotins um das 10-Fache überschreiten.

#### Elimination

Die durchschnittliche Plasmaclearance von Nicotin beträgt 70 l/Stunde und die Halbwertszeit 2 bis 3 Stunden.

Die Hauptmetaboliten im Urin sind Cotinin (12% der Dosis) und trans-3-Hydroxy-Cotinin (37% der Dosis). Etwa 10% des Nicotins werden unverändert im Urin ausgeschieden. Bei hohen Durchflussraten und einer Ansäuerung des Urins unter den pH-Wert von 5 können bis zu 30% des Nicotins unverändert ausgeschieden werden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Es wurde nur eine geringe Abweichung der Dosis-Linearität der  $AUC_{\infty}$  und  $C_{\max}$  beobachtet, wenn Einzeldosen von 1, 2, 3 und 4 Sprühstößen des 1 mg-Sprays verabreicht wurden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine fortschreitende Nierenfunktionsstörung ist mit einer Abnahme der Gesamtklearance von Nicotin verbunden. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion war die Clearance von Nicotin um durchschnittlich 50% vermindert. Bei hämodialysepflichtigen Rauchern wurden erhöhte Nicotinspiegel beobachtet.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Parameter von Nicotin sind bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-

Score 5) unverändert und bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7) um 40–50% verringert. Zu Patienten mit Child-Pugh-Score >7 liegen keine Daten vor.

#### Ältere Patienten

Bei gesunden älteren Patienten wurde eine geringfügige Abnahme der Gesamtklearance von Nicotin nachgewiesen, die jedoch keine Dosisanpassung erforderlich macht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

*In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität von Nicotin ergaben überwiegend negative Ergebnisse. Zu Untersuchungen von hohen Nicotinkonzentrationen liegen einige widersprüchliche Ergebnisse vor.

*In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität verliefen negativ.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Nicotinexposition zu vermindertem Geburtsgewicht, verringerter Wurfgröße und verringertem Überleben der Jungtiere führt.

Ergebnisse von Kanzerogenitätsuntersuchungen ergeben keine eindeutigen Hinweise auf eine tumorigene Wirkung von Nicotin.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol  
 Glycerol  
 Ethanol  
 Poloxamer 407  
 Glycin  
 Natriumhydrogencarbonat  
 Levomenthol  
 Minze-Aroma, flüssig (enthält Benzylalkohol, Propylenglycol, Pulegon)  
 Frische-Aroma, flüssig (enthält Menthol, Mentholcarboxamid, ätherisches Öl, Propylenglycol)  
 Sucralose  
 Acesulfam-Kalium  
 Natriumhydroxid  
 Gereinigtes Wasser

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre  
 Nach Anbruch: 6 Monate

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nicotin AL 1 mg/Sprühstoß Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung wird abgefüllt in eine 15 ml Braunglasflasche (Typ III) mit einer mechanischen Sprühpumpe und einer Schutzkappe.

Die sichtbaren Teile der Sprühpumpe sind folgende: PP Auslöseknopf, PP Schutzkappe, aus LDPE und PP bestehendes Ansaugröhrchen.

Jede Flasche enthält 13,2 ml Lösung entsprechend mindestens 150 Sprühstößen.

Originalpackung mit 1 oder 2 Flaschen.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Noch in der Sprayflasche enthaltenes Nicotin kann schädliche Auswirkungen haben, wenn es in Gewässer gelangt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
 Gottlieb-Daimler-Straße 19  
 D-89150 Laichingen  
 Telefon: 07333 9651-0  
 Telefax: 07333 9651-6004  
 info@aliud.de

#### 8. Zulassungsnummer

2203229.00.00

#### 9. Datum der Erteilung der Zulassung

21. April 2020

#### 10. Stand der Information

April 2020

#### 11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin