

## **Nicorette® 2 mg-Kaugummi zur Raucherentwöhnung**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Stück enthält 2 mg Nicotin (als Nicotinresinat).

#### **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung :**

1 Kaugummi enthält 161,9 mg Sorbitol, Spuren von Butylhydroxytoluol (E 321).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. Darreichungsform**

Wirkstoffhaltiger Kaugummi.

Viereckiger, beiger Kaugummi in einer Größe von ungefähr 14 x 14 x 5 mm bzw. viereckiger Kaugummi mit weißem Überzug in einer Größe von ungefähr 15 x 15 x 6 mm (Freshfruit und Ice mint).

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung der Tabakabhängigkeit, um das Verlangen nach Nicotin und die Entzugsserscheinungen zu lindern. Daher kann Nicorette eingesetzt werden:

- zur Raucherentwöhnung bei Rauchern, die das Rauchen aufgeben wollen
- als Hilfsmittel für Raucher während temporärer Abstinenz für Zeiträume, in denen ein Zigarettenkonsum nicht möglich oder nicht erwünscht ist
- zur Reduktion des Zigarettenkonsums bei Rauchern, die das Rauchen nicht aufgeben wollen oder können

Durch zusätzliche Beratung und unterstützende Maßnahmen kann die Erfolgsrate verbessert werden.

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

Als Monotherapie oder als Kombi-Therapie in Kombination mit Nicorette Pflaster (10, 15 und/oder 25 mg/16h)

##### **Dosierung**

##### **Monotherapie**

##### **Kinder und Jugendliche**

Jugendliche im Alter von 12 - 18 Jahren dürfen Nicorette Kaugummi nur nach Rücksprache mit ihrem Arzt verwenden. Es liegen begrenzte Erfahrungen bei der Anwendung in dieser Altersgruppe vor.

Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Anwendung kontraindiziert.

##### **Erwachsene und ältere Personen (ab 65 Jahre)**

Die Dosierung ist individuell und richtet sich nach dem Zigarettenkonsum des Patienten.

Bei einem Konsum von bis zu 20 Zigaretten täglich ist der Nicorette 2 mg - Kaugummi indiziert.

Werden mehr als 20 Zigaretten täglich geraucht, empfiehlt sich die Nicorette 4 mg Dosierung zur Behandlung der Entzugssymptome aufgrund der höheren Nicotinspiegel durch starkes Rauchen.

Bei Rauchverlangen ist 1 Stück Kaugummi sehr langsam nach der unten beschriebenen Technik zu kauen. Nach ca. 30 Minuten ist der Nicotingehalt des Kaugummis erschöpft. Maximal 24 Stück dürfen täglich verwendet werden.

Werden mehr als 15 Stück Nicorette 2 mg gebraucht, sollte auf Nicorette 4 mg umgestellt werden.

##### **Art der Anwendung**

Ein Kaugummi soll insgesamt etwa 30 Minuten mit Unterbrechungen gekaut werden. Sobald ein starker/pfeffriger Geschmack oder ein leichtes Brennen auftreten, ist eine Kaupause einzulegen. Dazu schiebt man den Kaugummi bis zum Abklingen der Erscheinungen in die Wangentasche. Die Vorgänge Kauen-Kaupause sind zu wiederholen.

Um die Erfolgschancen zu erhöhen, ist es wichtig eine Unterdosierung zu vermeiden. Es sollte daher täglich eine ausreichende Menge Nicorette Kaugummi gekaut werden.

##### **Entwöhnung**

- Das Rauchen ist komplett einzustellen. Der Kaugummi soll bei Rauchverlangen wie angegeben gekaut werden, um völlige Abstinenz vom Rauchen zu bewahren.
- Eine ausreichende Anzahl Kaugummis sollten täglich angewendet werden. Üblicherweise sind dies 8 - 12 Stück, bis zu einem Maximum von 24 Stück täglich.
- Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 3 Monate. Danach sollten die Patienten durch Reduktion der täglichen Dosis entwöhnt werden. Werden nur mehr 1 - 2 Kaugummis täglich verwendet, ist die Behandlung zu beenden. Das Kaugummi sollte allerdings noch eine gewisse Zeit nach Beendigung der Behandlung immer zur Hand sein, um einem erneut auftretenden Rauchverlangen entgegen- zuwirken.

##### **Vorübergehendes Nichtraucher (Temporäre Abstinenz)**

- Die Anwendung erfolgt während rauchfreier Perioden, z. B. in Nichtraucherzonen oder in anderen Situationen, wenn Rauchverlangen auftritt, das Rauchen jedoch vermieden werden soll.

##### **Reduktion des Zigarettenkonsums**

- Die Anwendung erfolgt zwischen dem Zigarettenkonsum. Der Kaugummi soll bei Rauchverlangen

wie angegeben gekaut werden, um die rauchfreien Intervalle so weit wie möglich auszudehnen und so eine Reduktion des täglichen Zigarettenkonsums zu erreichen.

- Die Anzahl von Kaugummis sollte ausreichend sein, maximal 24 Stück täglich.
- Die Reduktion des Zigarettenkonsums ist bis zur vollständigen Entwöhnung fortzusetzen, danach ist der Kaugummiverbrauch schrittweise zu reduzieren. Werden nur mehr 1 - 2 Kaugummis täglich verwendet, ist die Behandlung zu beenden. Das Kaugummi sollte allerdings noch eine gewisse Zeit nach Beendigung der Behandlung immer zur Hand sein, um einem erneut auftretenden Rauchverlangen entgegenzuwirken.
- Wenn die Reduktion des Zigarettenkonsums nach 6 Wochen nicht erreicht wird, sollte professionelle Hilfe in Anspruch genommen werden.
- Das Rauchen sollte sobald wie möglich, aber nach längstens 6 Monaten ab Behandlungsbeginn aufgegeben werden. Wenn dies trotz ernsthafter Bemühungen innerhalb von 9 Monaten ab Behandlungsbeginn nicht gelingt, ist professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen.

### **Kombi-Therapie**

#### **Kombination mit Nicorette Pflaster (10, 15 und/oder 25 mg/16h) zur Entwöhnung**

##### **Kinder und Jugendliche**

Eine Kombinationstherapie ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 - 18 Jahren nicht empfohlen, aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit.

Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Anwendung kontraindiziert.

##### **Erwachsene und ältere Personen**

Personen, die mit der Monotherapie keinen Erfolg hatten, bei denen unter Monotherapie akutes oder unkontrollierbares Rauchverlangen auftritt, oder die den täglichen Konsum von Nicorette Kaugummi wegen lokaler Nebenwirkungen reduzieren möchten, können zusätzlich zu Nicorette 2 mg - Kaugummi auch Nicorette Pflaster (10, 15 und/oder 25 mg/16h) anwenden. Auch bei der Kombinationstherapie ist die Dosierung individuell und richtet sich nach dem Zigarettenkonsum des Rauchers.

##### **Beginn der Behandlung**

Die Behandlung soll mit einem Nicorette Pflaster 25 mg/16 h oder 15 mg/16 h täglich begonnen werden. Das Pflaster wird am Morgen nach dem Aufwachen auf ein intaktes Hautareal appliziert und vor dem Schlafengehen wieder entfernt. Die Anwendung wird mit Nicorette 2 mg - Kaugummi kombiniert. Es sollten zumindest 4 Kaugummis zu 2 mg täglich angewendet werden. Im Allgemeinen sind 5 - 6 Kaugummis ausreichend, um einen entsprechenden Effekt zu erzielen. Es sollten nicht mehr als 24 Kaugummis pro Tag angewendet werden. Diese Dosis soll für 8 Wochen beibehalten werden. Danach sollten die Patienten durch schrittweise Reduktion der Dosis die Behandlung beenden.

##### **Verlauf der kombinierten Anwendung**

Nach der anfänglich kombinierten Anwendung von Nicorette Pflaster und Nicorette Kaugummi 2 mg über 8 Wochen kann der weitere Verlauf der Raucherentwöhnung auf zwei Arten erfolgen.

Entweder wird danach eine niedrigere Pflasterstärke (15 mg/16 h oder 10 mg/16 h) für weitere 4 Wochen eingesetzt. Dabei wird die gleichzeitige Anwendung von Nicorette 2 mg Kaugummi in der täglichen Dosis wie zu Beginn der Behandlung beibehalten und anschließend dann innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn schrittweise reduziert.

Oder aber die Anwendung des Pflasters wird nach der Anfangsphase ganz beendet und die Anzahl der Kaugummis wird schrittweise innerhalb von insgesamt 12 Monaten reduziert.

#### **Empfohlene Dosierung für Raucher, die stark tabakabhängig sind (mehr als 20 Zigaretten am Tag)**

<b>Beginn der Behandlung</b>		
<b>Zeitraum</b>	<b>Pflaster</b>	<b>2 mg Kaugummi</b>
die ersten 8 Wochen	1 Nicorette Pflaster 25 mg/16 h täglich	nach Bedarf es werden 5 - 6 Kaugummis täglich empfohlen
<b>Fortsetzung der Behandlung – 1. Variante oder</b>		
weitere 2 Wochen	1 Nicorette Pflaster 15 mg/16 h täglich	nach Bedarf
weitere 2 Wochen	1 Nicorette Pflaster 10 mg/16 h täglich	nach Bedarf
bis zu 12 Monate	kein Pflaster mehr	schrittweise Reduktion der Anwendung des Kaugummis
<b>Fortsetzung der Behandlung – 2. Variante</b>		
bis zu 12 Monate	kein Pflaster mehr	schrittweise Reduktion der Anwendung des Kaugummis

#### **Empfohlene Dosierung für Raucher, die weniger stark tabakabhängig sind (bis einschließlich 20 Zigaretten am Tag)**

<b>Beginn der Behandlung</b>		
<b>Zeitraum</b>	<b>Pflaster</b>	<b>2 mg Kaugummi</b>
die ersten 8 Wochen	1 Nicorette Pflaster 15 mg/16 h täglich	nach Bedarf es werden 5 - 6 Kaugummis täglich empfohlen
<b>Fortsetzung der Behandlung – 1. Variante oder</b>		
weitere 4 Wochen	1 Nicorette Pflaster 10 mg/16 h täglich	nach Bedarf
bis zu 12 Monate	kein Pflaster mehr	schrittweise Reduktion der Anwendung des Kaugummi
<b>Fortsetzung der Behandlung – 2. Variante</b>		
bis zu 12 Monate	kein Pflaster mehr	schrittweise Reduktion der Anwendung des Kaugummi

**Bei allen Anwendungsformen:**

**Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz**

Siehe Hinweise unter 4.4 und 5.2

Im Falle von Nicotinüberdosierungserscheinungen sollte die Einnahme von Nicotin vorübergehend unterbrochen werden. Anschließend sollte die Einnahme von Nicotin verringert werden, indem entweder die Häufigkeit der Nicotineinnahme reduziert wird oder ggfs. eine niedrigere Stärke angewendet wird.

**Dauer der Anwendung**

Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien liegen über einen Zeitraum von 12 Monaten vor. Generell wird die Anwendung über 12 Monate hinaus nicht empfohlen. Manche Raucher benötigen allerdings eine längere Behandlung, um einen Rückfall in ihre Rauchgewohnheiten zu vermeiden, welche dann mit ärztlicher Begleitung erfolgen soll. Der Rat und die Unterstützung einer professionellen Hilfe sollte zu jedem Zeitpunkt der Raucherentwöhnungstherapie in Anspruch genommen werden, wenn die Gefahr eines Rückfalls besteht.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Kinder unter 12 Jahren, Gelegenheits- und Nichtraucher
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

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

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen sollte eine Risiko-Nutzen-Abwägung durch einen Angehörigen eines medizinischen Fachberufes erfolgen:

- Abhängige Raucher mit einem kürzlich aufgetretenen Myocardinfarkt, mit instabiler oder sich verschlechternder Angina Pectoris (einschließlich Prinzmetal-Angina), mit schweren Herzrhythmusstörungen, kürzlich aufgetretenem Schlaganfall und/oder unkontrollierter Hypertonie sollten dazu angehalten werden, das Rauchen ohne medikamentöse Unterstützung zu beenden (z. B. mit Hilfe einer Beratung).

Falls dies nicht gelingt, kann die Anwendung von Nicorette 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.
- **Eingeschränkte Nieren- oder 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 Metabolite 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, Gastritis oder peptischen Geschwüren leiden. Daher sollten Nicotinersatzpräparate bei diesen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Das Risiko einer Anwendung einer Nicotinersatztherapie sollte dabei gegen das Risiko einer Fortsetzung des Rauchens abgewogen werden.

Raucher, die eine Zahnprothese tragen, können beim Kauen von Nicorette Kaugummi Probleme haben. Der Kaugummi kann am Zahnersatz kleben bleiben und diesen in seltenen Fällen beschädigen. In diesen Fällen können gegebenenfalls andere Nicorette Darreichungsformen angewendet werden.

**Übertragung der Abhängigkeit auf das Ersatzmittel:** Eine übertragene Abhängigkeit kann auftreten, ist aber weniger schädlich 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 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).

Nicorette 2 mg - Kaugummi enthält Sorbitol, daher sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Nicorette 2 mg, Nicorette Freshfruit 2 mg und Nicorette Icemint 2 mg - Kaugummi enthalten Butylhydroxytoluol (E 321), das Irritationen der Mundschleimhaut hervorrufen könnte.

Für die Kombination von Nicorette 2 mg - Kaugummi mit Nicorette -Pflaster (10, 15 oder 25 mg/16 h) gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung wie für jene der einzelnen Präparate (siehe Fachinformation für Nicorette Pflaster).

#### **Gefahr bei kleinen Kindern**

Nicotindosen, die von erwachsenen und jugendlichen Rauchern während der Behandlung toleriert werden, können bei kleinen Kindern schwere Vergiftungserscheinungen hervorrufen, die tödlich verlaufen können (siehe 4.9). Nicorette muss daher für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

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

Definitiv wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Nicotinersatzpräparaten und anderen Arzneimitteln festgestellt. Dennoch kann Nicotin möglicherweise die hämodynamischen Wirkungen von Adenosin verstärken und dadurch z.B. zu einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz führen und ebenso die durch Adenosingabe provozierte Schmerzreaktion (Angina-pectoris-artiger Brustschmerz) steigern (siehe Abschnitt 4.4 Einstellen des Rauchens).

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

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

Im Gegensatz zu den bekannten Auswirkungen des Rauchens auf Empfängnis und Schwangerschaft des Menschen, sind die Effekte von therapeutischem Nicotin 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 auch negative Effekte 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 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 von Nicorette Kaugummi durch stark abhängige schwangere Raucherinnen sollte nur nach Rücksprache mit einem Angehörigen eines medizinischen Fachberufes eingeleitet werden.

##### **Stillzeit**

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

##### **Fertilität**

Bei Frauen verlängert das Rauchen die Zeit bis zu einer Konzeption, reduziert die Erfolgsrate einer In-Vitro Fertilisation und erhöht signifikant das Risiko für Unfruchtbarkeit.

Bei Männern führt Rauchen zu einer verminderten Spermienproduktion, zu erhöhtem oxidativen Stress und Schädigung der DNA. Spermatozoen von Rauchern zeigen eine verminderte Zeugungsfähigkeit. Es ist nicht bekannt, welchen spezifischen Anteil Nicotin an diesen Effekten beim Menschen hat.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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, Mundgeschwüre und Naso-pharyngitis. Nicotinverlangen mit Drang zum Rauchen ist ebenfalls als klinisch relevantes Symptom anerkannt.

Allerdings treten beim Rauchen neben den Nicotineffekten zusätzliche Risiken für Raucher und Passivraucher durch die bekannten schädigenden Einflüsse von Kohlenmonoxid, Teer und anderen toxischen Substanzen auf.

Die Geschwindigkeit der Nicotinaufnahme, Plasmaspitzenkonzentrationen sowie Flächen unter den Plasmaspiegelkurven liegen nach einem Nicorette Kaugummi niedriger als nach dem Rauchen einer mittelstarken Zigarette. Die zu erwartenden Nicotinnebenwirkungen sind daher geringer.

Die meisten der von den Patienten berichteten Nebenwirkungen treten zu Beginn der Behandlung auf und sind zumeist dosisabhängig. Dazu gehören Reizungen im Mund- und Rachenraum, an die sich die meisten Anwender jedoch bei Daueranwendung gewöhnen. Auch vermehrter Speichelfluss und gelegentliche Schädigungen der Mundschleimhaut können auftreten. Vermehrtes Schlucken des gelösten Nicotins kann anfänglich zu Schluckauf führen.

Bei Personen, die zu Magenunverträglichkeiten neigen, kann es unter Umständen zu leichten Verdauungsstörungen oder Sodbrennen kommen. Langsames Kauen entsprechend der Anwendungsempfehlung mit längeren Kaupausen hilft, diese Nebenwirkung zu überwinden.

Bei der Anwendung von Nicorette Kaugummi können selten allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Wie zu erwarten war, sind die in klinischen Studien bei der Anwendung von Nicorette Kaugummi beobachteten Nebenwirkungen jenen ähnlich, die bei andersartiger Nicotinzufuhr auftreten.

#### Daten aus klinischen Studien

Nebenwirkungen aus klinischen Studien zum Rauchstopp mit oralen Darreichungsformen mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  aus Metaanalysen

<b>Systemorganklassen Häufigkeit bzgl. Verum</b>	<b>Nebenwirkung (Verum)</b>	<b>Verum N = 2617 (%)</b>	<b>Placebo N = 2218 (%)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
Häufig	Überempfindlichkeit <sup>a</sup>	1,6	1,5
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Sehr häufig	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	12,3	14,8
Häufig	Disgeusie	3,7	3,4
	Paraesthesie <sup>a</sup>	1,5	1,0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Sehr häufig	Reizung im Rachen	13,5	4,9
	Husten**	10,5	6,6
	Schluckauf	10,5	0,8
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>			
Sehr häufig	Übelkeit <sup>a</sup>	10,5	6,2
Häufig	Dyspepsie	6,6	3,3
	Mundtrockenheit	3,6	2,9
	Vermehrter Speichelfluss	3,1	1,2

	Stomatitis	3,1	2,5
	Erbrechen <sup>a</sup>	2,9	1,3
	Flatulenz	2,1	1,6
	Abdominale Schmerzen	1,9	1,2
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Häufig	Brennen*	1,5	0,6
	Erschöpfung <sup>a</sup>	1,1	0,7

<sup>a</sup> Systemische Effekte

\* Am Verabreichungsort

\*\* Höhere Häufigkeit in klinischen Studien mit den Inhalationen

#### **Daten seit Markteinführung**

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen mit oralen Nicotindarreichungsformen seit Markteinführung aufgelistet.

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion**
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Abnorme Träume**
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen Vermehrte Tränensekretion
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen** Tachycardie**
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallung** Hypertonie**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Bronchospasmus Dysphonie Dyspnö** verstopfte Nase oropharyngeale Schmerzen Niesen Engegefühl im Hals
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Diarrhö# Ructus Glossitis Blasen und Abschilferung der Mundschleimhaut orale Paraesthesie#
	Selten	Dysphagie, Hypoaesthesie im Mund# Würgen
	Nicht bekannt	Trockenheit im Rachen gastrointestinale Beschwerden** schmerzende Lippen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Asthenie** Beschwerden und Schmerzen im Brustbereich** Malaise**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hyperhidrosis** Pruritus** Hautrötung** Urtikaria**
	Nicht bekannt	Angioödem** Erythem**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich Nicht bekannt	Schmerzen der Kaumuskulatur* Muskelverhärtung*

\* Muskelverhärtung und Schmerzen in der Kaumuskulatur mit Nicotinkaugummi

\*\* systemische Effekte

# gemeldet mit gleicher oder geringerer Häufigkeit als Placebo

Nebenwirkungen, die bei Kombinationstherapie (Pflaster und Kaugummi) auftreten können, unterscheiden sich von jenen bei Monotherapie nur hinsichtlich der lokalen Nebenwirkungen in Verbindung mit den Darreichungsformen. Die Häufigkeitsangaben für diese Nebenwirkungen entsprechen jenen in der Fachinformation des betreffenden Produktes, abgesehen vom Juckreiz, der

in der Kombinationsanwendung häufiger auftreten kann.

#### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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.

Eine akute oder chronische Nicotinüberdosierung ist stark abhängig von der Art der Anwendung. Es ist bekannt, dass bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ein starker Gewöhnungseffekt festzustellen ist. Es wird angenommen, dass die akute minimale letale Dosis von oralem Nicotin bei Kindern 40 bis 60 mg beträgt (orale Aufnahme von Tabak durch Zigaretten) oder 0,8 bis 1,0 mg/kg bei erwachsenen Nichtrauchern.

#### **Symptome der Intoxikation**

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten Nicotinvorgiftung: Übelkeit, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss, Bauchschmerzen, Diarrhö, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Schwindel, Hörstörungen, und ausgeprägtes Schwächegefühl. Bei schweren Intoxikationen können diesen Symptomen Blutdruckabfall, schwacher und unregelmäßiger Puls, Atemschwierigkeiten, Erschöpfung, Kreislaufkollaps und generalisierte Konvulsionen folgen.

#### **Kinder**

Nicotindosen, die von erwachsenen Rauchern während der Behandlung gut vertragen werden, können bei Kleinkindern schwere Vergiftungserscheinungen hervorrufen, die tödlich verlaufen können. Der Verdacht auf eine Nicotinvorgiftung bei einem Kind ist als medizinischer Notfall anzusehen und muss unverzüglich behandelt werden.

#### **Behandlung der Intoxikation**

Die Nicotinzufuhr muss sofort beendet werden. Ein eventuell vorhandenes Pflaster muss entfernt und die betroffene Hautstelle abgewaschen werden. Der Patient muss symptomatisch behandelt werden. Wenn übermäßige Nicotinmengen verschluckt werden, reduziert Aktivkohle die Aufnahme von Nicotin aus dem Gastrointestinaltrakt.

Das Risiko einer Vergiftung nach Verschlucken eines Kaugummis ist sehr gering, da bei fehlendem Kauen nur eine langsame und unvollständige Absorption erfolgt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit, Nicotin

ATC - Code: N07B A01

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, siehe Abschnitt 4.8.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Nicotinersatzprodukte durch Linderung der Entzugssymptome den Rauchern helfen können, das Rauchen aufzugeben oder zu reduzieren.

Die Mehrzahl der Raucher wird aufgrund des Rauchstopps an Gewicht zunehmen. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass eine Nicotinersatztherapie eine Gewichtszunahme infolge des Rauchstopps abschwächen kann.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

##### **Resorption**

Erläuterung der im Folgenden verwendeten Abkürzungen:

$AUC^\infty$  = Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeitkurve vom Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels bis Unendlich

$C_{max}$  = Maximale Plasmakonzentration

$C_{ss,max}$  = Maximale Plasmakonzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State

- $C_{ss,min}$  = Minimale Plasmakonzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State
- $n$  = Anzahl der Studienteilnehmer
- N/A = Nicht zutreffend
- PK = Pharmakokinetik
- SD = Standardabweichung
- $T_{max}$  = Zeitintervall vom Zeitpunkt der Einnahme der Dosis bis zur maximalen Plasmakonzentration

Der größte Teil des aus dem Kaugummi freigesetzten Nicotins wird über die Mundschleimhaut aufgenommen.

In einer PK-Studie mit dem 2 mg Kaugummi mit 17 Studienteilnehmern, wurden 5 bis 7 Minuten nach Kaubeginn messbare Nicotinplasmaspiegel erzielt, die bei Beenden des Kauens (d.h. nach 30 Minuten Kauen, wobei ein Metronom zur Kontrolle der Kauerate verwendet wurde) oder kurz danach ihr Maximum erreichten.

Die aus einem Kaugummi freigesetzte Nicotinmenge ist abhängig davon, wie kräftig und wie lange gekaut wird. In PK-Studien beträgt die mittlere aus einem 2 mg Kaugummi freigesetzte Nicotinmenge 30 Minuten nach dem Kauen (einmal Kauen alle 2 Sekunden) zwischen 1,3 und 1,6 mg, und zwischen 2,5 und 3,5 mg aus dem 4 mg Kaugummi. Die absorbierte Nicotinmenge ist abhängig von der aus dem Kaugummi freigesetzten Menge und der durch Verschlucken und der anschließenden First-Pass- Elimination in der Leber nicht zur Absorption zur Verfügung stehenden Menge.

Die folgende Tabelle enthält repräsentative durchschnittliche Werte von PK-Parametern für das Kaugummi.

<b>Arzneimittel</b>	<b>PK Parameter</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>n</b>	<b>Referenz</b>
2 mg Kaugummi	$C_{max}$	4,7 ng/ml	1,6	72	Birgersson et al., 2009.
	$T_{max}$	30 min*	N/A		
	$AUC_{\infty}$	14,7 ng/ml•h	5,7		
	$C_{ss,min}^{**}$	14,1 ng/ml	5,1	19	Hansson et al., 2003.
	$C_{ss,max}^{**}$	16,2 ng/ml	5,5		
4 mg Kaugummi	$C_{max}$	8,7 ng/ml	3,4	71	Birgersson et al., 2009.
	$T_{max}$	30 min*	N/A		
	$AUC_{\infty}$	28,2 ng/ml•h	10,4		
	$C_{ss,min}^{**}$	26,3 ng/ml	6,3	30	Molander et al., 2007.
	$C_{ss,max}^{**}$	33,3 ng/ml	8,0		

\* Median

\*\* Ein Kaugummi jede Stunde über 11 Stunden, jeweils gekaut über 30 Minuten

### **Verteilung**

Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Verabreichung von Nicotin wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. In sechs von Hukkanen et al. ausgewerteten Studien, lagen die Mittelwerte zwischen 2,2 und 3,3 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung von Nicotin ist gering und beträgt etwa 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**

Die Ergebnisse von pharmakokinetischen Studien weisen darauf hin, dass der Stoffwechsel und die Elimination von Nicotin unabhängig von der Darreichungsform sind. Daher werden die Ergebnisse von Studien nach intravenöser Verabreichung von Nicotin zur Beschreibung der Verteilung, der Biotransformation, des Stoffwechsels und der Elimination herangezogen.

Nicotin wird überwiegend in der Leber metabolisiert, aber auch geringfügig in Lunge und Gehirn.

An der Biotransformation von Nicotin ist hauptsächlich CYP2A6 beteiligt. Es wurden 17 Nicotinmetabolite identifiziert. Allen wird eine geringere Wirksamkeit als der Muttersubstanz zugeschrieben.

Der Hauptmetabolit von Nicotin im Plasma, Cotinin, hat eine Halbwertszeit von 14 bis 20 Stunden und Plasmakonzentrationen, die die des Nicotins um das 10-Fache überschreiten.

### **Elimination**

Die gemessene Gesamclearance von Nicotin liegt im Bereich von durchschnittlich 66,6 und 90,0 l/h und die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 bis 3 Stunden.

Die Hauptmetaboliten von Nicotin im Urin sind Cotinin und trans-3-Hydroxy-Cotinin. Im Durchschnitt 10 bis 12 % der absorbierten Nicotindosis wird als Cotinin und 28 bis 37 % als trans-3-Hydroxy-Cotinin ausgeschieden. Ca. 10 bis 15 % des Nicotins wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei einem niedrigen pH-Wert im Urin (unter 5) werden bis zu 23 % des Nicotins



unverändert ausgeschieden.

#### **Linearität/Nicht-Linearität**

Nach unserem Kenntnisstand liegen keine Untersuchungen zur Dosis-Linearität der Elimination von Nicotin vor.

Nach der Anwendung von 2 mg oder 4 mg Kaugummi wurde eine durchschnittliche  $AUC_{\infty}$  von 14,7 bzw. 28,2 ng/mL•h gemessen.

#### **Pharmakokinetik bei spezifischen Patientengruppen**

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Eine fortschreitende Nierenfunktionsstörung ist mit einer Abnahme der Gesamtclearance 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 Abnahme der Gesamtclearance von Nicotin nachgewiesen, die Abweichungen variieren jedoch und werden als nicht ausreichend relevant erachtet, um eine allgemeine altersbedingte Dosisanpassung zu rechtfertigen.

Zwischen Männern und Frauen gibt es keine Unterschiede in der Kinetik von Nicotin.

#### **Pharmakokinetische Eigenschaften der Kombinationen Nicorette Pflaster mit Nicorette Kaugummi**

Bei der Kombination eines 15 mg/16 h Pflasters mit 2 mg Kaugummis hängt die Höhe des Nicotin-Serumspiegels von der Anzahl der gekauten Kaugummis und den Dosierungsintervallen ab. Bei der Kombination von einem Nicorette Pflaster zu 15 mg/16 h mit 24 Stück Nicorette 2 mg - Kaugummi in 16 Stunden erreichte der Serumspiegel bis zu 65 ng/ml. Eine Simulation der Serumkonzentrationen zeigt, dass bei der empfohlenen Dosierung (d. h. Applikation eines 15 mg/16 h Pflasters in der Früh und Anwendung von 5 bis 6 Kaugummis zu 2 mg gleichmäßig über den Tag verteilt) ein maximaler Serumspiegel von ungefähr 19 - 20 ng/ml erreicht wird. Die Simulation basiert auf der Pharmakokinetik von Nicorette bei separater Anwendung des 15 mg/16 h Pflasters bzw. der 2 mg Kaugummis.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In-Vitro und In-Vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität von Nicotin ergaben überwiegend negative Ergebnisse. Zwar liegen einige positive Ergebnisse aus In-Vitro und In-Vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität vor, Untersuchungen basierend auf zulassungskonformen Tests und Protokollen haben jedoch keine Hinweise auf eine genotoxische Aktivität bei therapeutischen Dosen gezeigt. Die Auswertung von Ergebnissen aus Langzeit-Karzinogenitätsdaten mit Nicotin oder Cotinin, dem Hauptmetaboliten von Nicotin, weisen überwiegend daraufhin, dass Nicotin keine signifikante oder klinisch relevante karzinogene Wirkung hat.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Nicorette® 2 mg**

Kaugummibasis (enthält Butylhydroxytoluol (E 321)), Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Sorbitol, Glycerol, Geschmacksstoffe

#### **Nicorette® Freshfruit 2 mg**

**Kern:** Kaugummibasis (enthält Butylhydroxytoluol (E 321)), Xylitol, Pfefferminzöl, wasserfreies Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Acesulfam Kalium, Menthol, leichtes Magnesiumoxid

**Überzug (Zwischenschicht):** TuttiFrutti QL84441, Hypromellose, Sucralose, Polysorbat 80

**Überzug (Außenschicht):** Xylitol, Arabisches Gummi, Titandioxid (E 171), TuttiFrutti QL84441, Carnaubawachs

#### **Nicorette® Icemint 2 mg**

**Kern:** Kaugummibasis mit abrasiven Eigenschaften (enthält Butylhydroxytoluol (E 321)), Xylitol, Pfefferminzöl, wasserfreies Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Acesulfam Kalium, Menthol, leichtes Magnesiumoxid

**Überzug (Zwischenschicht):** Winterfresh, Hypromellose, Sucralose, Polysorbat 80

**Überzug (Außenschicht):** Xylitol, Stärke vorgelatiniert, Titandioxid (E 171), Winterfresh, Carnaubawachs

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Nicorette® 2 mg: 30 Monate

Nicorette® Freshfruit 2 mg: 3 Jahre

Nicorette® Icemint 2 mg: 3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25° C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

30, 105 und 210 Stück (nur Nicorette® 2 mg) Kaugummi in Blisterpackungen (PVC/PVDC-Aluminium) zu 15 Stück/Blister

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. Inhaber der Zulassung**

Johnson & Johnson GmbH, Wien

### **8. Zulassungsnummer**

17.167

### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

16. August 1982 / 25. Februar 2009.

### **10. Stand der Information**

Januar 2015

### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.