RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 07/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NICOTINELL 1 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une pulvérisation délivre une dose de 0,07 mL de solution contenant 1 mg de nicotine.
1 mL de solution contient 13,6 mg de nicotine.
Excipients à effet notoire :

- éthanol 7 mg par pulvérisation
- propylèneglycol 10,95 mg par pulvérisation
- sodium 0.5 mg par pulvérisation
- alcool benzylique 0,018 mg par pulvérisation

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation buccale.
Solution limpide, incolore à brunâtre avec un arôme de menthe épicé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NICOTINELL est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique chez l'adulte pour soulager les symptômes du sevrage nicotinique que l'on ressent lorsqu'on arrête de fumer, notamment les envies irrésistibles de fumer, lors d'une tentative d'arrêt brusque ou pour réduire le tabagisme avant l'arrêt complet. L'arrêt définitif du tabac est l'objectif ultime du traitement. NICOTINELL, doit de préférence être utilisé en association avec un programme d'accompagnement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un service de conseils et d'accompagnement améliorera normalement les chances de succès.

Adultes et patients âgés

Il est possible de prendre 4 pulvérisations maximum par heure. Ne pas dépasser 2 pulvérisations par prise. Ne pas dépasser 64 pulvérisations (4 pulvérisations par heure, pendant 16 heures) par période de 24 heures.

Arrêt brusque du tabagisme

Pour les fumeurs désireux et prêts à arrêter de fumer immédiatement.
Les patients doivent arrêter complétement le tabac pendant le traitement avec NICOTINELL.
Le tableau ci-dessous indique le schéma posologique recommandé pour le pulvérisateur buccal pendant le traitement complet (Étape I) et pendant la période d'arrêt progressif du traitement (Étape II et Étape III).

Etape I : Semaines 1 à 6

Utiliser 1 ou 2 pulvérisations aux moments habituels de consommation de tabac ou en cas d'envie irrésistible de fumer. Si l'envie persiste quelques minutes après une pulvérisation, utiliser une deuxième pulvérisation. Si 2 pulvérisations sont nécessaires, les doses ultérieures peuvent comporter 2 pulvérisations consécutives.

La plupart des fumeurs doivent utiliser 1 ou 2 pulvérisations toutes les 30 minutes à 1 heure.

Étape II : Semaines 7 à 9

Commencer à réduire le nombre quotidien de pulvérisations. À la fin de la Semaine 9, le nombre moyen de pulvérisations par jour doit être égal à la MOITIÉ de celui de l'Étape I.

Étape III : Semaines 10 à 12

Continuer à réduire le nombre quotidien de pulvérisations de manière à atteindre un nombre maximal de 4 pulvérisations par jour à la Semaine 12. Lorsque les sujets n'utilisent plus que 2 à 4 pulvérisations par jour, ils peuvent arrêter d'utiliser le pulvérisateur buccal.

Exemple : en cas de consommation moyenne de 15 cigarettes par jour, il convient d'utiliser 1 à 2 pulvérisations au moins 15 fois par jour.

Pour s'abstenir de fumer après l'Étape III, les sujets peuvent continuer à utiliser le pulvérisateur buccal lorsque l'envie de fumer est intense. En cas de besoin impérieux de fumer, utiliser une pulvérisation, avec une seconde pulvérisation si la première ne produit pas d'effet après quelques minutes. Au cours de cette période, ne pas utiliser plus de quatre pulvérisations par jour.

Arrêt progressif grâce à une réduction progressive du tabagisme

Pour les fumeurs qui ne veulent pas ou ne sont pas prêts à arrêter immédiatement.

Le pulvérisateur buccal est utilisé entre les périodes de tabagisme afin de prolonger les intervalles sans fumer et dans le but de réduire le plus possible la consommation de tabac.

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise utilisation du spray peut provoquer des effets indésirables.

Une cigarette est remplacée par une dose (1-2 pulvérisations) et une tentative d'arrêt doit être faite dès que le fumeur se sent prêt et au plus tard 12 semaines après le début du traitement. Si une réduction de la consommation de cigarettes n'a pas été atteinte après 6 semaines de traitement, un professionnel de santé doit être consulté. Après avoir arrêté de fumer, réduisez progressivement le nombre de pulvérisations par jour. Lorsque les sujets ont réduit à 2 à 4 pulvérisations par jour, l'utilisation du pulvérisateur buccal doit être interrompue.

Il est déconseillé d'utiliser le pulvérisateur buccal au-delà de 6 mois. Certains ex-fumeurs doivent utiliser le pulvérisateur buccal pendant plus de six mois afin d'éviter les rechutes. Garder un pulvérisateur buccal en réserve en cas d'envie soudaine et irrésistible de fumer.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être administré aux sujets de moins de 18 ans. Aucune donnée n'existe sur le traitement des adolescents de moins de 18 ans avec ce médicament.

Mode d'administration

Avant la première utilisation, appuyez fermement sur le haut du distributeur avec votre index 3 fois en l'air jusqu'à ce qu'une fine pulvérisation apparaisse (amorçage).

Après amorçage de la pompe, placer l'embout du pulvérisateur aussi proche que possible de la bouche ouverte. Appuyez fermement sur le dessus du distributeur et libérez une dose dans la bouche, tout en évitant les lèvres. Il est recommandé de ne pas inhaler lors de la pulvérisation afin que le produit n'entre pas dans les voies respiratoires.

Pour de meilleurs résultats, éviter de déglutir pendant les quelques secondes qui suivent la pulvérisation.

S'abstenir de manger et de boire lors de la pulvérisation buccale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la nicotine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants de moins de 18 ans.
- Personnes n'ayant jamais fumé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament ne doit pas être utilisé par les non-fumeurs.

Les bénéfices de l'arrêt du tabac sont plus importants que les risques associés à l'usage correct du traitement de substitution nicotinique (TSN).

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de la santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :

- *Maladies cardio-vasculaires* : les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment d'angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'accident vasculaire cérébral et/ou souffrant d'hypertension non contrôlée doivent être encouragés à arrêter de fumer par des méthodes non pharmacologiques (par exemple : un programme d'accompagnement). En cas d'échec, le pulvérisateur buccal peut être envisagé, cependant, en raison du nombre limité de données relatives à la sécurité d'emploi dans ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.

- *Diabète* : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.

- *Réactions allergiques* : sensibilité aux œdèmes de Quincke et à l'urticaire.

- *Insuffisance rénale et hépatique* : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.

- *Phéochromocytome et hyperthyroïdie non contrôlée* : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.

- *Troubles gastro-intestinaux* : chez les patients souffrant d'œsophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, la nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements de substitution nicotinique (TSN) doivent être utilisés avec précaution.

Population pédiatrique

Danger pour les enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être manipulés ou ingérés par des enfants (voir rubrique 4.9 surdosage).

Transfert de dépendance : un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.

Arrêt du tabac : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac chez un fumeur peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments, et par conséquent une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole. Les concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés en partie par le CYP1A2, par exemple l'imipramine, l'olanzapine, la clomipramine et la fluvoxamine, peuvent également augmenter lors de l'arrêt du tabac, mais il y a un manque de données à ce sujet et la signification clinique éventuelle de cet effet pour ces médicaments est inconnue. Les données limitées disponibles indiquent que le métabolisme de la flécaïnide et de la pentazocine pourrait également être induit par la consommation de tabac.

Excipients :

Ce médicament contient 7 mg d'éthanol par pulvérisation équivalent à 100 mg/mL. La quantité d'éthanol en une pulvérisation de ce médicament équivaut à moins de 2.5 mL de bière ou 1 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient 0,5 mg de sodium par pulvérisation, équivalent à 0,025% de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS pour un adulte qui est de 2 g de sodium.

Ce médicament contient 10,95 mg de propylène glycol par pulvérisation, équivalent à 156,43 mg/mL.

Ce médicament contient 0,018 mg d'alcool benzylique par pulvérisation, équivalent à 0,26 mg/mL. L'alcool Benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Veiller à ne pas vaporiser dans les yeux pendant la pulvérisation buccale.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de substitution nicotinique et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine, à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et également augmenter la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine, voir rubrique 4.4, Arrêt du tabac).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception masculine et féminine

Contrairement aux effets néfastes bien connus du tabagisme sur la conception et la grossesse chez l'être humain, les effets de l'usage thérapeutique de la nicotine sont inconnus. Par conséquent, bien qu'à ce jour, aucune recommandation spécifique relative à la nécessité d'une contraception féminine n'ait été jugée nécessaire, la conduite à tenir la plus prudente pour les femmes envisageant une grossesse est à la fois de ne pas fumer et de ne pas utiliser de TSN (thérapie de substitution nicotinique).

Bien que le tabagisme puisse avoir des effets néfastes sur la fertilité masculine, aucune preuve ne montre la nécessité de mesures de contraception particulières au cours d'un TSN chez l'homme.

Grossesse

Fumer pendant la grossesse entraîne des risques tels que le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement prématuré ou une mortinatalité. L'arrêt du tabac est l'action la plus efficace pour améliorer la santé de la femme enceinte qui fume et de son bébé. Plus l'abstinence est précoce, plus les effets sont bénéfiques. La nicotine passe dans le fœtus et affecte ses mouvements respiratoires et sa circulation. L'effet sur la circulation est dose-dépendant.

Par conséquent, il est systématiquement recommandé à la femme enceinte qui fume d'arrêter complètement toute consommation de tabac sans thérapie de remplacement de la nicotine. Continuer à fumer pourrait entraîner un risque plus grand pour le fœtus que l'utilisation des produits de remplacement de la nicotine au sein d'un programme d'arrêt du tabac encadré. L'utilisation de ce médicament par la femme enceinte ne peut être mise en place qu'après conseil auprès d'un professionnel de la santé.

Allaitement

La nicotine passe dans le lait maternel dans des quantités qui peuvent affecter l'enfant, même à des doses thérapeutiques. Par conséquent, éviter d'utiliser ce médicament pendant l'allaitement. Si elle ne réussit pas à arrêter de fumer, la femme allaitante peut utiliser ce médicament, mais uniquement après avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé. Dans ce cas, prendre le produit juste après la tétée et laisser s'écouler le plus de temps possible (un intervalle de 2 heures est suggéré) entre une pulvérisation buccale et la tétée suivante.

Fertilité

Fumer augmente le risque d'infertilité chez la femme et chez l'homme. Les études in vitro montrent que la nicotine peut avoir un effet défavorable sur la qualité des spermatozoïdes. Chez les rats, l'altération de la qualité des spermatozoïdes et la réduction de la fertilité ont été démontrées.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Effets de l'arrêt du tabac

Différents symptômes sont associés aux modifications des habitudes de consommation de tabac, et ce quels que soient les moyens de sevrage utilisés. Il peut s'agir d'effets émotionnels ou cognitifs tels que dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration ; agitation ou impatience. Il peut également s'agir d'effets physiques tels qu'une baisse de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ; étourdissements ou symptômes de pré-syncope ; toux ; constipation ; saignements gingivaux ou aphtes ; ou rhinopharyngite.

De plus, et cela est cliniquement significatif, le besoin de nicotine peut entraîner des envies irrésistibles de fumer.

Ce médicament peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux associés à la nicotine prise par d'autres moyens, et ces effets sont principalement dose-dépendants. Des réactions allergiques de type œdème de Quincke, urticaire ou anaphylaxie peuvent apparaître chez les personnes qui y sont sujettes.

Les effets indésirables localisés au niveau de la zone d'administration sont similaires à ceux observés avec les autres formes d'administration orale. Au cours des premiers jours du traitement, une irritation de la bouche et de la gorge peut apparaître, et les hoquets sont particulièrement fréquents. La tolérance est normale lorsque l'utilisation se prolonge.

Les données recueillies quotidiennement sur des sujets ayant participé à des essais cliniques indiquent que très souvent, les effets indésirables apparaissent durant les 2 à 3 premières semaines du traitement par le pulvérisateur buccal, avant de s'atténuer.

Les effets indésirables associés aux formulations nicotiniques buccales, identifiés dans le cadre des essais cliniques et après la mise sur le marché sont présentés ci-après. La catégorie de fréquence a été estimée d'après les essais cliniques pour les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché.

Très fréquent (? 1/10); fréquent (? 1/100 à < 1/10); peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100); rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Classification par classe organe	**Effets indésirables signalés**
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques, notamment œdème de Quincke et anaphylaxie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Dysgueusie, paresthésie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue, larmoiement accru
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie
Fréquence indéterminée	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Hoquets, irritation de la gorge
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Bronchospasme, rhinorrhée, dysphonie, dyspnée, congestion nasale, douleurs oro-pharyngées, éternuements, serrement de gorge
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, diarrhée, dyspepsie, flatulence, hypersécrétion salivaire, stomatite, vomissements
Peu fréquent	Éructation, saignements des gencives, glossite, apparition de bulles et exfoliation au niveau de la muqueuse buccale, paresthésie au niveau de la cavité buccale
Rare	Dysphagie, hypoesthésie au niveau de la cavité buccale, haut-le-coeur
Fréquence indéterminée	Sécheresse de la gorge, gêne gastro-intestinale, douleurs au niveau des lèvres
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée	
Peu fréquent	Hyperhidrose, prurit, rash, urticaire

Fréquence indéterminée	Érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de brûlure, fatigue
Peu fréquent	Asthénie, gêne et douleur thoraciques, malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Lorsque le pulvérisateur est utilisé conformément aux instructions, un surdosage en nicotine peut apparaître chez les patients dont les apports nicotiniques étaient préalablement faibles ou qui utilisent de façon concomitante d'autres sources de nicotine.

Les symptômes du surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine et comprennent : nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissements, la diminution de l'acuité auditive et une faiblesse générale. A doses élevées, ces symptômes peuvent s'accompagner d'une hypotension, d'un pouls faible et irrégulier, d'une gêne respiratoire, d'une prostration, d'un collapsus cardiovasculaire et de convulsions.

Population pédiatrique

Les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes lors du traitement peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant constitue une urgence médicale qui doit être traitée immédiatement.

Conduite à tenir en cas de surdosage

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. En cas d'ingestion d'une quantité excessive de nicotine, le charbon activé réduit l'absorption gastro-intestinale de la nicotine.

Chez l'homme, on estime que la dose orale létale minimale aiguë de nicotine est de 40 à 60 mg.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine. Code ATC : N07BA01.

La nicotine est un agoniste des récepteurs de la nicotine dans le système périphérique et nerveux central, et elle a des effets importants sur le SNC et l'appareil cardiovasculaire.

L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage régulier et prolongé entraîne un syndrome caractéristique qui se manifeste par les symptômes du sevrage tabagique, notamment par des envies fortes (besoin impérieux de fumer).

Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer en augmentant leurs taux sanguins de nicotine et en diminuant ces symptômes.

Soulagement des envies irrésistibles de fumer

Par rapport à une gomme à mâcher ou à un comprimé à sucer contenant de la nicotine, la nicotine est absorbée plus rapidement lorsqu'elle provient d'un pulvérisateur buccal (voir rubrique 5.2).

Dans une étude croisée en ouvert portant sur l'envie de fumer après administration d'une dose individuelle chez 200 fumeurs sains, on a observé que 60 secondes après l'administration, deux pulvérisations de 1 mg réduisaient les envies de fumer bien plus qu'un comprimé à sucer contenant 4 mg de nicotine, et qu'une différence entre ces deux formulations persistait pendant 10 minutes. Dans une autre étude croisée, en ouvert et en dose unique, portant sur 61 fumeurs sains, on a observé que 2 pulvérisations de 1 mg réduisaient l'envie de fumer de manière significative par rapport au produit de référence, dès 30 secondes après l'administration dans la population cible, incluant le sous-groupe de sujets ayant évalué leur envie de fumer comme sévère à la baseline. De plus, 53/58 (91 %) et 45/58 (78 %) des sujets ont atteint une réduction de 25 % et 50 % respectivement, des envies irrésistibles de fumer au cours de la période étudiée (i.e 2h).

Arrêt du tabac

Deux études d'efficacité, contrôlées versus placebo ont été réalisées. Dans la première étude, 83/318 des participants (26.1 %) utilisant le pulvérisateur buccal ont réussi à arrêter de fumer à 6 semaines comparé à 26/161 (16.1 %) dans le groupe placebo. Aux semaines 24 et 52, respectivement 50/318 (15.7%) et 44/318 (13.8%) des sujets du groupe utilisant le pulvérisateur buccal et respectivement 11/161 (6.8 %) et 9/161 (5.6 %) des sujets du groupe placebo, ont réussi à arrêter de fumer. Dans la seconde étude, 30/597 (5.0 %) des participants utilisant le pulvérisateur buccal ont réussi à arrêter de fumer à 6 semaines, comparé à 15/601 (2.5 %) dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les différences en termes de mode d'administration ont des effets importants sur la vitesse et le taux d'absorption. Les propriétés pharmacocinétiques du pulvérisateur buccal ont été examinées dans 4 études. Ces études portaient sur 141 sujets.

Absorption

Une concentration maximale de 5,3 ng/mL est atteinte au bout de 13 minutes après l'administration d'une dose de 2 mg. La comparaison de l'ASC au cours des 10 premières minutes qui suivent l'administration indique que la concentration estimée après utilisation du pulvérisateur buccal à une dose de 1 et 2 mg dépasse celles estimées après utilisation d'une gomme ou d'un comprimé à sucer à la nicotine à une dose de 4 mg (0,48 et 0,64 h*ng/mL versus 0,33 et 0,33 h*ng/mL).

Les valeurs estimées de l'ASC? indiquent que la biodisponibilité de la nicotine administrée par pulvérisateur buccal est similaire à celle d'une gomme à mâcher ou d'un comprimé à sucer à la nicotine. La valeur mesurée de l'ASC? était de 14,0 h*ng/mL pour le pulvérisateur buccal 2 mg, à comparer avec 23,0 h*ng/mL et 26,7 h*ng/mL pour la gomme à mâcher à la nicotine 4 mg et le comprimé à sucer à la nicotine 4 mg, respectivement.

Les concentrations plasmatiques moyennes de nicotine mesurées à l'état d'équilibre après administration de la dose maximale (à savoir, 2 pulvérisations du pulvérisateur buccal 1 mg toutes les 30 minutes) sont de l'ordre de 28,8 ng/mL, à comparer à 23,3 ng/mL pour la gomme à mâcher à la nicotine 4 mg (1 gomme par heure) et 25,5 ng/mL pour le comprimé à sucer à la nicotine 4 mg (1 comprimé à sucer par heure).

Distribution

Le volume de distribution après administration intraveineuse de nicotine est d'environ 2 à 3 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques de la nicotine est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques suite à une affection n'a a priori pas d'effets importants sur les paramètres cinétiques de la nicotine.

Métabolisme

Le métabolisme est principalement hépatique, bien que le rein et le poumon participent également au métabolisme de la nicotine. Plus de 20 métabolites de la nicotine ont été identifiés, tous étant considérés comme étant moins actifs que le composé parent.

Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration peut être 10 fois supérieure à celle de la nicotine.

Élimination

La clairance plasmatique moyenne de la nicotine est de 70 l/h et sa demi-vie est de 2 à 3 heures.

Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (12 % de la dose) et la trans-3-hydroxy-cotinine (37 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de débit élevé et d'acidification des urines à pH < 5.

Linéarité/non-linéarité

La relation entre l'ASC? et la C_{max} est quasiment linéaire, comme on peut l'observer lorsque des doses individuelles de 1, 2, 3 et 4 pulvérisations du pulvérisateur buccal 1 mg sont administrées.

Insuffisance rénale

La sévérité progressive de l'insuffisance rénale s'accompagne d'une clairance totale réduite de la nicotine. La clairance de la nicotine était en moyenne réduite de 50% chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale sévère. Des taux supérieurs de nicotine ont été observés chez les fumeurs hémodialysés.

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de la nicotine ne sont pas affectées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5) et sont réduites de 40-50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7). Aucune donnée n'est disponible pour les sujets dont le score de Child-Pugh est > 7.

Patients âgés

Une réduction mineure de la clairance totale de la nicotine, ne nécessitant pas d'adapter la posologie, a été démontrée chez les patients âgés sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les essais de génotoxicité *in vitro* sur la nicotine ont principalement produit des résultats négatifs. Des résultats contradictoires existent dans les essais aux concentrations élevées de nicotine.

Les essais de génotoxicité in vivo ont donné des résultats négatifs.

Les expériences sur les animaux indiquent que l'exposition à la nicotine entraîne un poids réduit à la naissance, une diminution de la taille des portées et une baisse du taux de survie de la progéniture.

Les résultats des essais de carcinogénèse ne montrent pas clairement d'effet oncogène de la nicotine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylèneglycol (E1520)
Glycérol (E422)
Ethanol anhydre
Poloxamère 407
Glycine (E640)
Hydrogénocarbonate de sodium (E500 (ii))
Lévomenthol
Arôme menthe (contient de l'alcool benzylique, du propylèneglycol (E1520), du pulégone)
Agent rafraîchissant (contient menthol, menthol carboxamide, huile essentielle, propylèneglycol (E1520)
Sucralose (E955)
Acésulfame de potassium (E950)
Hydroxyde de sodium (E524)
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans
Durée de conservation après amorçage: 6 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution de NICOTINELL est conditionnée dans des :

Flacons de 15 mL en verre brun (Type III) peints en bleu, avec une pompe de pulvérisation mécanique avec un tube plongeur et un bouchon de surpression.

Les parties visibles de la pompe de pulvérisation sont les suivantes : actionneur en PP, capuchon de boîtier en PP, tube plongeur composé de PEBD/PP.

Chaque flacon contient 13,2 mL de solution, assurant environ 150 pulvérisations.

Taille des emballages
1 flacon, 2 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La nicotine restante dans le flacon pulvérisateur peut avoir des effets nocifs si elle atteint l'environnement aquatique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC
23 RUE FRANCOIS JACOB
92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 764 1 9 : 13,2 mL (150 pulvérisations) en flacon (verre brun) avec pompe pour pulvérisation. Boîte de 1.

- 34009 302 764 6 4 : 13,2 mL (150 pulvérisations) en flacon (verre brun) avec pompe pour pulvérisation. Boîte de 2.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.