МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002890- 061115
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Никоретте®

спрей для местного применения дозированный
1 мг/доза

Производитель: «МакНил АБ», Швеция.

Изменение № 1

Дата внесения изменения «____» 061115 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства **Фармакодинамика** Никотин является агонистом никотиновых рецепторов в периферической и центральной нервной системе (ЦНС), оказывает выраженное влияние на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Клинические исследования показали, что препараты для заместительной никотиновой терапии позволяют курильщикам воздержаться от курения, облегчая симптомы	**Фармакологические свойства** **Фармакодинамика** Никотин является агонистом никотиновых рецепторов в периферической и центральной нервной системе (ЦНС), оказывает выраженное влияние на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Резкий отказ от курения вызывает развитие характерного синдрома отмены, включая тягу к курению. Клинические исследования показали, что препараты для заместительной

Старая редакция	Новая редакция
«отмены». По сравнению с никотиновой резинкой жевательной или таблетками для рассасывания, абсорбция никотина из спрея для местного применения более быстрая (см. раздел «Фармакокинетика») и, основываясь на накопленном опыте применения заместительной никотиновой терапии, это приводит к более быстрому снижению тяги и других симптомов. Повышение аппетита является общеизвестным симптомом «отмены» никотина, часто после прекращения курения происходит увеличение массы тела. **Фармакокинетика** Фармакокинетика никотина всесторонне изучена; было установлено, что способ доставки вещества в организм оказывает существенное влияние на скорость и степень всасывания. Фармакокинетика спрея для местного применения изучена в четырех исследованиях, включавших 141 субъект. ***Всасывание***	никотиновой терапии позволяют курильщикам воздержаться от курения, облегчая симптомы «отмены». Исследование разовой дозы у 200 здоровых курильщиков продемонстрировало, что при использовании двух доз спрея по 1 мг желание закурить снижается, начиная с первой минуты после применения спрея и в значительно большей степени, чем при применении таблеток для рассасывания, содержащих никотин. По сравнению с никотиновой резинкой жевательной или таблетками для рассасывания, абсорбция никотина из спрея для местного применения более быстрая (см. раздел «Фармакокинетика») и, основываясь на накопленном опыте применения заместительной никотиновой терапии, это приводит к более быстрому снижению тяги и других симптомов. Повышение аппетита является общеизвестным симптомом «отмены» никотина, часто после прекращения курения происходит увеличение массы тела. Важным симптомом синдрома «отмены» является также желание

Старая редакция	Новая редакция
Лекарственная форма спрей для местного применения предполагает, что доза никотина поступает немедленно и, как следствие, его абсорбция из полости рта быстрая: согласно исследованиям всасывание никотина из спрея для местного применения происходило через 2 мин (в первую временную точку). Максимальная концентрация, равная 5,3 нг/мл, достигается в течение 13 мин после введения 2 мг никотина. Спустя 10 мин после применения спрея в дозах 1 и 2 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) превышала аналогичные значения, полученные в исследованиях жевательной резинки и таблеток, содержащих 4 мг никотина (0,48 и 0,64 ч×нг/мл в сравнении с 0,33 и 0,33 ч×нг/мл). Значения AUC_{∞} свидетельствуют, что биодоступность никотина при применении спрея местно несколько выше, чем при применении никотиновой жевательной резинки или таблеток. AUC_{∞} для спрея дозировкой 2 мг равнялась 14,0 ч×нг/мл по	курить. **Фармакокинетика** Фармакокинетика никотина всесторонне изучена; было установлено, что способ доставки вещества в организм оказывает существенное влияние на скорость и степень всасывания. Фармакокинетика спрея для местного применения изучена в четырех исследованиях, включавших 141 субъект. ***Всасывание*** Лекарственная форма спрей для местного применения предполагает, что доза никотина поступает немедленно и, как следствие, его абсорбция из полости рта быстрая. Максимальная концентрация, равная 5,3 нг/мл, достигается в течение 13 мин после введения 2 мг никотина. Спустя 10 мин после применения спрея в дозах 1 и 2 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) превышала аналогичные значения, полученные в исследованиях жевательной резинки и таблеток, содержащих 4 мг никотина (0,48 и

Старая редакция	Новая редакция
сравнению с 23,0 ч×нг/мл для жевательной резинки дозировкой 4 мг и 26,7 ч×нг/мл для таблеток дозировкой 4 мг. Средняя равновесная концентрация никотина в плазме крови, достигавшаяся после введения максимальной дозы (т. е. 2 впрыскивания спрея в дозе 1 мг каждые 30 мин), примерно равнялась 28,8 нг/мл по сравнению с 23,3 нг/мл при применении жевательной резинки дозировкой 4 мг (1 подушечка каждый час) и 25,5 нг/мл для таблеток никотина дозировкой 4 мг (1 таблетка каждый час). Принимая во внимание быстрое всасывание и сходную высокую относительную биодоступность, большая часть никотина, высвобождаемого из спрея, всасывается, очевидно, через слизистую оболочку щек. ***Распределение*** Объем распределения после внутривенного введения никотина составляет от 2–3 л/кг. Связывание никотина с белками	0,64 ч×нг/мл в сравнении с 0,33 и 0,33 ч×нг/мл). Значения AUC_{∞} свидетельствуют, что биодоступность никотина при применении спрея местно сходна с биодоступностью при применении таблеток, и несколько выше, чем при применении никотиновой жевательной резинки. AUC_{∞} для спрея дозировкой 2 мг равнялась 14,0 ч×нг/мл по сравнению с 23,0 ч×нг/мл для жевательной резинки дозировкой 4 мг и 26,7 ч×нг/мл для таблеток дозировкой 4 мг. Средняя равновесная концентрация никотина в плазме крови, достигавшаяся после введения максимальной дозы (т. е. 2 впрыскивания спрея в дозе 1 мг каждые 30 мин), примерно равнялась 28,8 нг/мл по сравнению с 23,3 нг/мл при применении жевательной резинки дозировкой 4 мг (1 подушечка каждый час) и 25,5 нг/мл для таблеток никотина дозировкой 4 мг (1 таблетка каждый час). Принимая во внимание быстрое всасывание и сходную высокую

Старая редакция	Новая редакция
плазмы крови составляет менее 5%. По этой причине, изменения связывания никотина при применении сопутствующих препаратов или изменения содержания белков плазмы крови при ряде заболеваний предположительно не должны оказывать существенного влияния на фармакокинетику никотина. ***Биотрансформация*** Метаболизм и выведение никотина не зависят от лекарственной формы, и поэтому для их описания подходят результаты исследования никотина при внутривенном введении. Основным органом, элиминирующим никотин, является печень. Тем не менее, никотин также метаболизируется в почках и легких. Известно более 20 метаболитов никотина, при этом все они, по-видимому, менее активны по сравнению с исходным соединением. Плазменный период полувыведения основного метаболита никотина - котинина - равен 15–20 ч, а его концентрация превышает таковую для никотина в 10 раз.	относительную биодоступность, большая часть никотина, высвобождаемого из спрея, всасывается, очевидно, через слизистую оболочку щек. ***Распределение*** Объем распределения после внутривенного введения никотина составляет от 2–3 л/кг. Связывание никотина с белками плазмы крови составляет менее 5%. По этой причине, изменения связывания никотина при применении сопутствующих препаратов или изменения содержания белков плазмы крови при ряде заболеваний предположительно не должны оказывать существенного влияния на фармакокинетику никотина. ***Биотрансформация*** Метаболизм и выведение никотина не зависят от лекарственной формы, и поэтому для их описания подходят результаты исследования никотина при внутривенном введении. Основным органом, элиминирующим никотин, является печень. Тем не менее, никотин также

Старая редакция	Новая редакция
Выведение Средний плазменный клиренс никотина равен 70 л/час, период полувыведения составляет 2–3 ч. Основными метаболитами никотина, обнаруживаемыми в моче, являются котинин (12% введенной дозы) и транс-3-гидроксикотинин (37% введенной дозы). Примерно 10% никотина выводится с мочой в неизмененном виде. При высокой скорости фильтрации и pH мочи ниже 5 с мочой может выводиться до 30% неизмененного никотина. ***Линейность/нелинейность*** При 1, 2, 3 и 4 нажатиях спрея с дозировкой 1 мг/доза выявлено лишь незначительное отклонение от линейности AUC_{∞} и C_{max}. ***Особые группы пациентов*** ***Нарушение функции почек*** Прогрессирование почечной недостаточности сопровождается снижением общего клиренса никотина. Клиренс никотина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек снижен в среднем на 50%. У пациентов на гемодиализе отмечалось увеличение	метаболизируется в почках и легких. Известно более 20 метаболитов никотина, при этом все они, по-видимому, менее активны по сравнению с исходным соединением. Плазменный период полувыведения основного метаболита никотина – котинина – равен 15–20 ч, а его концентрация превышает таковую для никотина в 10 раз. ***Выведение*** Средний плазменный клиренс никотина равен 70 л/час, период полувыведения составляет 2–3 ч. Основными метаболитами никотина, обнаруживаемыми в моче, являются котинин (12% введенной дозы) и транс-3-гидроксикотинин (37% введенной дозы). Примерно 10% никотина выводится с мочой в неизмененном виде. При высокой скорости фильтрации и pH мочи ниже 5 количество никотина, выводимого с мочой в неизменном виде, может достигать 30%. ***Линейность/нелинейность*** При 1, 2, 3 и 4 нажатиях спрея с дозировкой 1 мг/доза выявлено лишь

Старая редакция	Новая редакция
концентрации никотина. ***Нарушение функции печени*** Фармакокинетика никотина у пациентов с легким нарушением функции печени (5 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изменялась, но при наличии нарушения функции печени средней степени (7 баллов по шкале Чайлд-Пью) снижалась на 40–50%. Данные о фармакокинетике никотина при нарушении функции печени более 7 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствуют. ***Пожилые пациенты*** У здоровых пациентов пожилого возраста отмечено небольшое снижение общего клиренса никотина, не требующее изменения дозы препарата.	незначительное отклонение от линейности AUC_{∞} и C_{max}. ***Особые группы пациентов*** ***Нарушение функции почек*** Прогрессирование почечной недостаточности сопровождается снижением общего клиренса никотина. Клиренс никотина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек снижен в среднем на 50%. У пациентов на гемодиализе отмечалось увеличение концентрации никотина. ***Нарушение функции печени*** Фармакокинетика никотина у пациентов с легким нарушением функции печени (5 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изменялась, но при наличии нарушения функции печени средней степени (7 баллов по шкале Чайлд-Пью) снижалась на 40–50%. Данные о фармакокинетике никотина при нарушении функции печени более 7 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствуют. ***Пожилые пациенты*** У здоровых пациентов пожилого возраста отмечено небольшое снижение общего клиренса никотина,

Старая редакция	Новая редакция
	не требующее изменения дозы препарата.

Представитель фирмы

Специалист по регистрации  Н.Н. Врублевская