

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NICORETTE INHALEUR 10 mg, cartouche pour inhalation buccale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nicotine..... 10 mg

Pour une cartouche.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Cartouche pour inhalation buccale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

Bien que l'arrêt définitif de la consommation de tabac soit préférable, ce médicament peut être utilisé dans :

- les cas où un fumeur s'abstient temporairement de fumer,
- une stratégie de réduction du tabagisme comme une étape vers l'arrêt définitif.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

La posologie sera adaptée à l'importance de la dépendance à la nicotine du patient qui peut être évaluée au moyen du test de Fagerström.

Utiliser l'inhalateur chaque fois que l'envie de fumer apparaît.

La fréquence des aspirations (plus ou moins répétée) ainsi que leur intensité seront à adapter en fonction des besoins du patient. Si l'envie n'est pas soulagée, augmenter la fréquence et/ou l'ampleur des bouffées.

Par conséquent, la durée d'utilisation d'une cartouche peut varier de 20 minutes en une seule utilisation intensive et continue, et jusqu'à 4 fois 20 minutes si l'utilisation est peu intensive et discontinuée.

Chaque cartouche de 10 mg se substitue approximativement à 3-4 cigarettes.

Après ouverture, toute cartouche doit être utilisée dans les 12 heures car la quantité de nicotine diminue dès son ouverture par évaporation.

Posologie

Arrêt complet du tabac

Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les dispositifs transdermiques NICORETTESKIN.

En cas d'association, il est conseillé aux patients de prendre un avis auprès d'un professionnel de santé.

Monothérapie

Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 2 phases.

1^{ère} phase

Le nombre de cartouches à utiliser est fonction des besoins du patient. Il est généralement de 6 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 12 cartouches par jour.

La durée de cette phase est d'environ 3 mois, mais peut varier en fonction de la réponse individuelle.

2^{ème} phase

Quand l'envie de fumer est complètement surmontée, réduire progressivement le nombre de cartouches par jour durant 6 à 8 semaines supplémentaires si nécessaire.

Il est recommandé de ne pas utiliser les cartouches au-delà de 12 mois.

En association avec les dispositifs transdermiques NICORETTESKIN

Les fumeurs fortement dépendants qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrésistibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer NICORETTE INHALEUR 10 mg, cartouche pour inhalation buccale avec une forme délivrant de la nicotine tout au long de la journée : les dispositifs transdermiques NICORETTESKIN. L'association des dispositifs transdermiques avec l'inhalateur NICORETTE 10 mg a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.

Les fumeurs doivent suivre les mêmes posologies recommandées pour le dispositif transdermique et pour l'inhalateur qu'en monothérapie. Pour la posologie du dispositif transdermique, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament.

Abstinence temporaire du tabac

Le nombre de cartouches à utiliser par jour est variable et dépend de la durée et du nombre de situations rencontrées par le patient imposant une abstinence temporaire. Néanmoins, il ne doit pas dépasser 12 cartouches par jour.

Réduction de la consommation du tabac

Dans la mesure du possible, alterner l'usage de l'inhalateur et les cigarettes.

Utiliser l'inhalateur dès que l'envie de fumer apparaît afin de réduire au maximum la consommation de cigarettes et rester aussi longtemps que possible sans fumer.

Le nombre de cartouches à utiliser par jour est variable et dépend des besoins du patient. Néanmoins il ne doit pas dépasser 12 cartouches par jour.

Si une réduction de la consommation de cigarettes n'a pas été obtenue après 6 semaines de traitement, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé. La réduction de la consommation de tabac doit conduire progressivement le patient à un arrêt complet du tabac. Cet arrêt doit être tenté le plus tôt possible dans les 6 mois suivants le début du traitement. Si au-delà de 9 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.

Il est recommandé de ne pas utiliser les cartouches au-delà de 12 mois.

Mode d'administration

1. Sortir le dispositif, aligner les repères situés sur chacune des deux parties du dispositif puis ouvrir.

2. Prélever une cartouche scellée de la plaquette, l'insérer dans le dispositif.

L'appuyer fermement dans la partie inférieure du dispositif jusqu'à ce que le film protecteur cède.

3. Replacer la partie supérieure du dispositif en alignant à nouveau les repères et appuyer en même temps sur la partie inférieure et la partie supérieure pour ouvrir la cartouche à sa deuxième extrémité.

4. Tourner jusqu'à ce que les deux repères ne soient plus alignés. Le dispositif est alors verrouillé.

4.3. Contre-indications

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'inhalateur NICORETTE ne doit pas être utilisé par les non-fumeurs.

En raison du mode d'administration, un avis médical ainsi qu'une surveillance médicale est nécessaire en cas d'affection chronique de la gorge et/ou d'asthme.

Les bénéfices de l'arrêt du tabac sont plus importants que les risques associés à l'usage correct des traitements nicotiques de substitution (TNS).

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de 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 récent et/ou souffrant d'hypertension non contrôlée doivent être encouragés à arrêter de fumer par des méthodes non pharmacologiques (un programme d'accompagnement par exemple) . En cas d'échec, l'inhalateur NICORETTE peut être envisagé, cependant, en raison du nombre limité de données sur 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, l'ingestion de nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de remplacement de la nicotine doivent être utilisés avec précaution.
- Convulsions : utiliser avec précaution chez les sujets sous traitement anticonvulsivant ou ayant des antécédents d'épilepsie car des cas de convulsions ont été rapportés en association avec la nicotine (voir rubrique 4.8).

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

Si un enfant avale, mâche ou suce une cartouche de nicotine (usagée comme non usagée), il existe un risque d'intoxication chez l'enfant.

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 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 mises en garde et précautions particulières d'emploi de l'association du dispositif transdermique NICORETTESKIN avec l'inhalateur NICORETTE 10 mg sont celles de chaque traitement utilisé seul (cf. le RCP de NICORETTESKIN, dispositif transdermique).

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 remplacement de la nicotine 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 »).

Associations à prendre en compte

+ Médicaments à risque lors du sevrage tabagique (clozapine, méthadone, ropinirole, théophylline)

Risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

1. Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou foetotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses

maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin. En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.

2. Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale in utero, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3^{ème} trimestre.

La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent,

- chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine, car l'effet sur la circulation sanguine est dose-dépendant et la nicotine passe au niveau du fœtus et affecte ses mouvements respiratoires et sa circulation.
- en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le 3^{ème} trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psycho-social et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6^{ème} mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présent à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

Allaitement

La nicotine passe librement dans le lait maternel dans des quantités pouvant affecter l'enfant même à des doses thérapeutiques. NICORETTE INHALEUR doit donc être évité pendant l'allaitement. Lorsque le sevrage tabagique a échoué, l'utilisation de NICORETTE INHALEUR par une femme allaitante fumeuse devra seulement être initiée sur avis médical.

En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible.

En cas d'utilisation, prendre la ou les cartouches pour inhalation juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

Fertilité

Chez les femmes, le tabagisme retarde les délais de conception, diminue les taux de réussite de fécondation in vitro, et augmente significativement le risque d'infertilité.

Chez les hommes, le tabagisme réduit la production de spermatozoïdes, augmente le stress oxydatif, et l'altération de l'ADN. Les spermatozoïdes des fumeurs ont des capacités de fécondation réduite.

La contribution spécifique de la nicotine sur ces effets chez l'être humain n'est pas connue.

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

NICORETTE INHALEUR 10 mg 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 liés à l'arrêt du tabac

Les sujets dont les habitudes de consommation de tabac sont modifiées, de quelque façon que ce soit, sont susceptibles de souffrir d'un syndrome de sevrage nicotinique associé, qui comprend un ou plusieurs effets émotionnels ou cognitifs parmi les suivants : dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration, agitation ou impatience. Des effets physiques peuvent également se manifester tels que baisse de la fréquence cardiaque, augmentation de l'appétit ou prise de poids, étourdissements ou symptômes de présyncope, toux, constipation, ulcération buccale, saignements gingivaux et rhinopharyngite. De plus, le besoin de nicotine associé à l'envie irrésistible de fumer est également reconnu comme étant un symptôme cliniquement significatif.

Effets indésirables

Les cartouches de nicotine peuvent entraîner des effets indésirables similaires à la nicotine administrée par d'autres modes ; ces effets sont principalement dose-dépendants et apparaissent au début du traitement.

Une irritation de la bouche et de la gorge peut survenir, cependant la plupart des sujets s'y adaptent à l'usage.

Des réactions allergiques (dont des symptômes d'anaphylaxie) surviennent rarement au cours de l'utilisation de NICORETTE. Environ 40% des utilisateurs présentent des réactions locales légères telles que toux et irritation de la bouche et de la gorge.

La sécurité de la nicotine lors d'essais cliniques est basée sur des données issues de méta-analyse fondée sur des essais cliniques randomisés sur le traitement du sevrage tabagique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation avec les formes orales à base de nicotine et sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont présentées selon la convention suivante :

Très fréquent ? 1/10

Fréquent ? 1/100 et < 1/10

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000

Très rare < 1/10 000

Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables sont classés par fréquence établie sur 1) l'incidence lors d'essais cliniques ou lors d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand l'incidence ne peut être estimée la fréquence est dite « indéterminée ».

| Classe de systèmes d'organes | |
|--|---------------------------------|
| Catégories de fréquence | Terminologie |
| Affections du système immunitaire | |
| Fréquence indéterminée | Réaction anaphylactique |
| Fréquent | Hypersensibilité |
| Affections psychiatriques | |
| Peu fréquent | Rêves anormaux |
| Affections du système nerveux | |
| Peu fréquent | Vertiges |
| Fréquent | Dysgueusie |
| Très fréquent | Céphalées |
| Fréquent | Paresthésie |
| Peu fréquent | Troubles du sommeil |
| Fréquence indéterminée | Convulsions* |
| Affections oculaires | |
| Fréquence indéterminée | Vision floue |
| Fréquence indéterminée | Larmoiement accru |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent | Palpitations |
| Peu fréquent | Tachycardie |
| Rare | Fibrillation atriale réversible |
| Affections vasculaires | |
| Peu fréquent | Flush |
| Peu fréquent | Hypertension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Peu fréquent | Bronchospasme |
| Très fréquent | Toux |
| Peu fréquent | Dysphonie |
| Peu fréquent | Dyspnée |
| Très fréquent | Hoquets |
| Fréquent | Irritation de la bouche |
| Fréquent | Congestion nasale |
| Peu fréquent | Douleur oropharyngée |
| Fréquent | Sinusite |

| | |
|---|--------------------------------------|
| Peu fréquent | Eternuements |
| Très fréquent | Irritation de la gorge |
| Peu fréquent | Sensation de gorge serrée |
| Affections gastro-intestinales | |
| Fréquent | Douleur abdominale |
| Fréquent | Diarrhée |
| Fréquent | Sécheresse buccale |
| Fréquence indéterminée | Sécheresse de la gorge |
| Fréquent | Dyspepsie |
| Rare | Dysphagie |
| Peu fréquent | Eructation |
| Fréquent | Flatulence |
| Fréquence indéterminée | Inconfort gastro-intestinal |
| Peu fréquent | Glossite |
| Rare | Hypoesthésie orale |
| Peu fréquent | Aphte et exfoliations de la muqueuse |
| Fréquence indéterminée | Douleur des lèvres |
| Très fréquent | Nausée |
| Peu fréquent | Paresthésie de la cavité buccale |
| Fréquent | Hypersécrétion salivaire |
| Fréquent | Maux d'estomac |
| Fréquent | Stomatite |
| Fréquent | Vomissement |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquence indéterminée | Angioedème |
| Fréquence indéterminée | Erythème |
| Peu fréquent | Hyperhidrose |
| Peu fréquent | Prurit |
| Peu fréquent | Rash |
| Peu fréquent | Urticaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Fréquent | Fatigue |
| Peu fréquent | Asthénie |
| Peu fréquent | Douleur et gêne thoracique |

| | |
|--------------|----------------------|
| Peu fréquent | Malaise |
| Fréquent | Sensation de brûlure |

* Des cas de convulsions ont été rapportés chez des sujets prenant un traitement anticonvulsivant ou ayant des antécédents d'épilepsie.

Les effets indésirables pouvant apparaître lors de l'utilisation de l'association (NICORETTESKIN dispositif transdermique et NICORETTE INHALEUR) ne diffèrent de ceux de chaque traitement seul qu'en termes d'effets indésirables locaux liés aux formes pharmaceutiques. La fréquence de ces effets indésirables est comparable à celle mentionnée dans le RCP de chaque spécialité respective.

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

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.

La toxicité aiguë ou chronique de la nicotine chez l'homme dépend essentiellement du mode et de la voie d'administration. Cette toxicité dépend aussi de la tolérance du patient à la nicotine qui peut être différente entre fumeurs et non-fumeurs. La dose létale minimale de la nicotine serait de 40 à 60 mg chez l'adulte. Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant doit être considérée comme une urgence médicale et traitée immédiatement.

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

Conduite à tenir en cas de surdosage:

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE A LA NICOTINE, code ATC : N07BA01.

La nicotine est un agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine présents dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique.

L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.

Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.

Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La majorité de la nicotine libérée lors de l'inhalation se dépose sur la muqueuse buccale où elle est absorbée.

La libération de nicotine à partir de cartouche est dépendante de la température et conduit à une augmentation de la quantité disponible d'environ 29 % à 30°C et de 48 % à 40°C, par rapport à une utilisation à température ambiante à 20°C.

A une température de 20°C, une bouffée de 50 ml contient environ 15 µg de nicotine.

L'absorption de nicotine au niveau de la muqueuse buccale est lente et ne produit pas les pics plasmatiques rapides et élevés observés lors de la consommation d'une cigarette.

Les concentrations plasmatiques de nicotine mesurées à l'état d'équilibre sont de l'ordre de 25 ng/ml lors d'une utilisation de ce dispositif dans les conditions expérimentales suivantes : après des inhalations de 5 secondes répétées toutes les 15 secondes durant 20 minutes par heure et pendant 12 heures à température ambiante.

Dans ces conditions d'utilisation, la quantité de nicotine libérée de la cartouche pendant 20 minutes d'utilisation est estimée à environ 40 % de la quantité contenue dans la cartouche, soit 4 mg de nicotine et dont 50 % sont absorbés, soit 2 mg.

Dans les essais cliniques, les taux plasmatiques de nicotine mesurés chez les patients lors d'une utilisation à volonté étaient compris entre 6 et 8 ng/ml, ce qui correspond à environ 1/3 des concentrations mesurées lors de la consommation de cigarettes chez les mêmes patients.

Distribution

Le volume de distribution de la nicotine après administration I.V. est d'environ 2 à 3 L/kg.

La liaison de la nicotine aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %, les modifications de la liaison de la nicotine causées par la prise éventuelle de médicaments concomitants ou l'altération des protéines plasmatiques due à des états pathologiques, n'auront vraisemblablement pas d'effet significatif sur la cinétique de la nicotine.

Biotransformation

La principale voie d'élimination de la nicotine est hépatique. Deux voies marginales d'élimination, le cerveau et les poumons participent également au métabolisme de la nicotine. Plus de 20 métabolites de la nicotine ont été identifiés. Ils sont tous considérés comme moins actifs que le composé parent.

La cotinine, principal métabolite de la nicotine dans le plasma, a une demi-vie de 14 à 20 heures.

Elimination

La clairance plasmatique moyenne de la nicotine est d'environ 66,6 à 90,0 litres par heure et la demi-vie d'élimination est d'environ 2 à 3 heures.

Les principaux métabolites urinaires de la nicotine sont la cotinine (10-12 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (28-37 % de la dose). Environ 10-15 % de la nicotine est éliminée inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 23% en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH <5).

La cinétique de la nicotine ne diffère pas chez l'homme ou chez la femme.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Une diminution progressive de la clairance totale et non-rénale de la nicotine est observée en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale. Chez les sujets insuffisants rénaux sévères, la clairance de la nicotine est en moyenne réduite de 50 % comparativement aux sujets normo-rénaux. Chez les sujets hémodialysés, une surexposition systémique très marquée en nicotine est observée. En effet, les concentrations plasmatiques en nicotine sont multipliées par 4 à 5 (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les fumeurs présentant une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh 5), les propriétés pharmacocinétiques de la nicotine ne sont pas affectées. Cependant chez les fumeurs présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh 7), les clairances totales et non rénales sont réduites de 40-50% en moyenne, ce qui se traduit par une exposition systémique doublée en nicotine chez ces sujets.

Il n'y a pas de donnée chez les fumeurs présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh supérieur à 7).

Sujets âgés

Chez les sujets âgés entre 65 et 76 ans, une diminution statistiquement significative de la clairance totale (-23%), du volume de distribution à l'état stationnaire (-17%) de la nicotine et de la clairance rénale de la cotinine (-18%) a été observée comparativement aux adultes plus jeunes. Cependant, l'augmentation de l'exposition systémique en nicotine qui en résulte est modérée (entre 20 et 25%).

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.

Les études chez le rongeur ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez les mâles et les femelles après exposition à la nicotine. Toutefois une réversibilité a été observée après l'arrêt du traitement

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lévomenthol, tampon poreux (PE-HD).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture, toute cartouche doit être utilisée dans les 12 heures car la quantité de nicotine diminue dès son ouverture par évaporation.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

La décoloration possible du conditionnement primaire n'a pas d'influence sur la qualité (et donc l'efficacité) du produit.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Tampon en cartouche (copolymère d'acrylate de méthyle et d'acrylonitrile BAREX 210/Aluminium), boîte de 6 + 1 dispositif (polypropylène),
- Tampon en cartouche (copolymère d'acrylate de méthyle et d'acrylonitrile BAREX 210/Aluminium), boîte de 18 + 1 dispositif (polypropylène),
- Tampon en cartouche (copolymère d'acrylate de méthyle et d'acrylonitrile BAREX 210/Aluminium), boîte de 42 + 1 dispositif (polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sortir le dispositif et l'ouvrir. Prélever une cartouche scellée de la plaquette, l'insérer dans le dispositif et fermer ce dernier. Le réassemblage du dispositif provoque l'ouverture des deux extrémités de la cartouche.

Après utilisation, retirer la cartouche et la jeter hors de la portée des enfants. Conserver le dispositif pour inhalation en vue d'une utilisation ultérieure.

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

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE

43 RUE CAMILLE DESMOULINS

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- CIP 34009 348 389 0 3 : tampon en cartouche (copolymère d'acrylate de méthyle et d'acrylonitrile BAREX 210/Aluminium), boîte de 6 + 1 dispositif (polypropylène).

- CIP 34009 348 391 5 3 : tampon en cartouche (copolymère d'acrylate de méthyle et d'acrylonitrile BAREX 210/Aluminium), boîte de 18 + 1 dispositif (polypropylène).
- CIP 34009 348 392 1 4 : tampon en cartouche (copolymère d'acrylate de méthyle et d'acrylonitrile BAREX 210/Aluminium), boîte de 42 + 1 dispositif (polypropylène).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.