

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicorette 10 mg/16 h - transdermales Pflaster

Nicorette 15 mg/16 h - transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Transdermales Pflaster mit 1,75 mg Nikotin/cm² in Stärken von
10 mg/16 h (Größe = 9,0 cm², enthält 15,8 mg Nikotin),
15 mg/16 h (Größe = 13,5 cm², enthält 23,6 mg Nikotin).

Die sonstigen Bestandteile sind: mittelkettige Triglyzeride, basisches Butylmethacrylat-Copolymer, Polyethylenterephthalat-Film (PET), **Acrylat-Matrix**: Acrylische Klebelösung, Kaliumhydroxid, Croscarmellose-Natrium, Aluminiumacetylacetonat, **Abziehfolie**: Polyethylenterephthalat-Film (PET) mit einer Seite aluminisiert und beiden Seiten silikonisiert, **Drucktinte**: Epoxy-amin 2 Komponenten Tinte für pharmazeutische Anwendungen.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster zur topischen Anwendung in Größen von 13,5 cm²/9,0 cm².

Nicorette transdermales Pflaster ist ein halbtransparentes Pflaster mit einer Schutzschicht und einer Schicht mit einem Verbund aus Nikotin und der für den Hautkontakt auf einer Abziehfolie mit Aluminium und Silicon.

Pflasteraufdruck in hellbrauner Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Tabakabhängigkeit durch Linderung der Entzugsymptome. Damit unterstützt Nicorette Pflaster die Raucherentwöhnung bei Rauchern.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Als Monotherapie oder in Kombination mit Nicorette Kaugummi 2 mg oder Nicorette Inhalationen
Der Patient soll während der Behandlung mit Nicorette das Rauchen vollständig einstellen.

Monotherapie

Erwachsene und ältere Personen

Das Pflaster sollte nach dem Aufstehen am Morgen auf eine saubere, trockene, unbehaarte und unverletzte Hautstelle angebracht und am Abend vor dem Zubettgehen wieder entfernt werden, d.h. das Pflaster wird für 16 Stunden auf der Haut belassen (siehe auch *Anbringung des Pflasters*). Mit der Pflasterbehandlung werden die Fluktuationen des Nikotinspiegels bei Rauchern im Verlaufe des Tages nachvollzogen, wobei während des Schlafes kein Nikotin zugeführt wird.

Der Grad der Nikotinabhängigkeit ist an Hand des Tageskonsums von Zigaretten zu bewerten:

Bei starken Rauchern (> 20 Zigaretten/Tag) wird empfohlen, mit Stufe 1 mit dem 25 mg/16 Stunden – Pflaster zu beginnen und 8 Wochen lang täglich ein Pflaster zu verwenden.

Danach sollte mit einer allmählichen Pflasterentwöhnung begonnen werden, wobei zuerst zwei Wochen lang täglich ein 15 mg/16 Stunden – Pflaster angewendet werden sollte und danach für weitere 2 Wochen ein 10 mg/16 Stunden – Pflaster.

Bei schwachen Rauchern (< 20 Zigaretten/Tag) wird empfohlen, mit Stufe 2 (15 mg) für 8 Wochen zu beginnen und dann für die letzten 4 Wochen die Dosis auf Stufe 3 (10 mg) zu reduzieren.

Starke Raucher			Schwache Raucher		
Dosis		Dauer	Dosis		Dauer
Stufe 1	Nicorette 25 mg	Erste 8 Wochen			
Stufe 2	Nicorette 15 mg	Nächste 2 Wochen	Stufe 2	Nicorette 15 mg	Erste 8 Wochen
Stufe 3	Nicorette 10 mg	Letzte 2 Wochen	Stufe 3	Nicorette 10 mg	Letzte 4 Wochen

Die Dauer der Behandlung beträgt 3 Monate. Bei manchen ehemaligen Rauchern kann eine längere Behandlung notwendig sein, um einen Rückfall in die alten Rauchgewohnheiten zu vermeiden. Eine Anwendung des Pflasters für länger als 6 Monate wird im Allgemeinen nicht empfohlen. In diesem Fall sollte eine Rücksprache mit dem Arzt erfolgen.

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Siehe Hinweise unter 4.4 und 5.2

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen im Alter von 12 - 18 Jahren soll Nicorette 15 mg/16 h und 10 mg/16 h - transdermales Pflaster nur auf ausdrückliche Empfehlung eines Arztes angewendet werden. Es gibt nur beschränkte Erfahrung für die Behandlung dieser Altersgruppe mit Nicorette.

Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren ist kontraindiziert (siehe 4.3, 4.4 und 4.9).

Kombination mit Nicorette Kaugummi 2 mg oder Nicorette Inhalationen

Erwachsene und ältere Personen

Personen, die mit der Monotherapie keinen Erfolg hatten oder den täglichen Konsum von Nicorette Kaugummi oder Nicorette Inhalationen wegen lokaler Nebenwirkungen reduzieren möchten, können zusätzlich zu Nicorette Pflaster (10 oder 15 mg/16h) auch Nicorette 2 mg - Kaugummi oder Nicorette Inhalationen anwenden.

Beginn der Behandlung

Die Behandlung soll mit einem Nicorette Pflaster 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 oder Nicorette Inhalationen 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.

In Kombination mit Nicorette Inhalationen sind im Allgemeinen 4 – 5 Kapseln täglich ausreichend, um einen entsprechenden Effekt zu erzielen. Es sollten nicht mehr als 12 Kapseln 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 oder Nicorette Inhalationen über 8 Wochen kann der weitere Verlauf der Raucherentwöhnung auf zwei Arten erfolgen. Entweder wird danach eine niedrigere Pflasterstärke (10 mg/16 h) für weitere 4 Wochen eingesetzt. Dabei wird die gleichzeitige Anwendung von Nicorette 2 mg Kaugummi oder Nicorette Inhalationen 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 oder der Kapseln wird schrittweise innerhalb von insgesamt 12 Monaten reduziert.

Empfohlene Dosierung

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

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Siehe Hinweise unter 4.4 und 5.2

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.

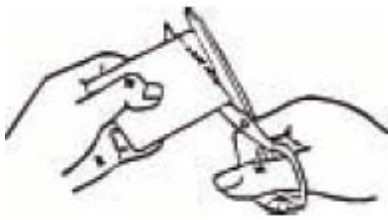
Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Anwendung kontraindiziert.

Dauer der Anwendung bei kombinierter 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.

Anbringung des Pflasters

Nicorette sollte auf einer sauberen, trockenen, unversehrten und unbehaarten Hautstelle angebracht werden, etwa an der Hüfte, am Oberarm oder auf der Brust. Die Anbringungsstellen sollten täglich gewechselt werden, d.h. es sollte an aufeinanderfolgenden Tagen nicht dieselbe Stelle verwendet werden.



Schutzhülle mit der Schere aufschneiden. Die Schutzfolie durch Knicken des Pflasters entfernen.

1. Vor dem Anbringen des Pflasters die Hände waschen.
2. Die Schutzhülle mit einer Schere seitlich wie angegeben aufschneiden. Eine saubere, trockene, unbehaarte und unversehrte Hautstelle wie etwa Hüfte, Oberarm oder Brust auswählen.
3. Einen Teil der silberfarbenen Aluminiumschutzfolie soweit wie möglich abziehen. Dabei sollte nach Möglichkeit jede Berührung der Finger mit der Klebefläche des Pflasters vermieden werden.
4. Das Pflaster mit der Klebefläche vorsichtig auf der Haut anbringen und den restlichen Teil der silberfarbenen Aluminiumschutzfolie abziehen.
5. Das Pflaster mit der Handfläche oder den Fingerspitzen fest auf die Haut pressen.
6. Mit den Fingern fest den gesamten Rand des Pflasters entlang fahren und so sicherstellen, dass das Pflaster fest sitzt.
7. Der Kontakt mit Augen oder Nase ist zu vermeiden.
8. Nach dem Entfernen soll das gebrauchte Pflaster an der Klebefläche zusammengefaltet und entsorgt werden.
9. Nach dem Anbringen bzw. Entfernen des Pflasters die Hände waschen.

4.3 Gegenanzeigen

Nichtraucher oder Gelegenheitsraucher, Kinder unter 12 Jahren, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Nikotin, einen der sonstigen Bestandteile oder das Pflaster selbst.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte kardiovaskuläre Patientengruppen sollten Nicorette nur nach Beratung durch einen Arzt anwenden.

Dazu zählen Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen oder stationärer Aufnahme wegen kardiovaskulärer Beschwerden innerhalb der vorhergehenden 4 Wochen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabile oder sich verschlechternde Angina pectoris einschließlich Prinzmetal-Angina, Herzrhythmusstörungen, koronarer Bypassgraft und Angioplastie) oder solche mit unbehandelter Hypertonie.

Bei diesen Patienten sollte zuerst eine nicht pharmakologische Therapie zur Raucherentwöhnung durchgeführt werden. Führt dies nicht zum Erfolg, kann die Anwendung von Nicorette in Betracht gezogen werden. Da aber für diese Patientengruppe nur begrenzt Sicherheitsdaten vorliegen, sollte die Anwendung nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Nicorette sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Hypertonie, stabiler Angina pectoris, cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Herzinsuffizienz und Vasospasmen.

Nicorette sollte bei Patienten mit schwerer/mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung, schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder aktiven Zwölffingerdarm- oder Magengeschwüren mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

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

Sowohl Nikotin aus der Nikotinersatztherapie als auch das Nikotin im Rauch führt zur Freisetzung von Katecholaminen aus der adrenalen Medulla. Daher sollte Nicorette bei Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose oder mit Phäochromozytom mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus sind aufgrund der Raucherentwöhnung unter Umständen niedrigere Insulindosen erforderlich.

Um Nebenwirkungen und Überdosierung zu vermeiden, soll man nicht gleichzeitig rauchen oder Nikotin in anderer Form zuführen (Ausnahme: Dosierungsempfehlung für die Kombination mit Nicorette Kaugummi 2 mg oder Nicorette Inhalationen in 4.2).

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

Nikotin ist eine toxische Substanz. Nikotindosen, die von erwachsenen Rauchern während der Behandlung toleriert werden, können bei kleinen Kindern schwere Vergiftungssymptome verursachen und sogar tödlich enden (siehe 4.9). Selbst gebrauchte Nikotinpflaster enthalten genug Nikotinreste, um gesundheitsschädlich für Kinder zu sein. Nicorette muss daher für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Im Falle einer schwerwiegenden oder anhaltenden Hautreizung ist die Behandlung abzubrechen und auf eine andere Darreichungsform auszuweichen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rauchen (aber nicht Nikotin selbst) ist mit einer Erhöhung der Aktivität von CYP1A2 verbunden. Nach Einstellen des Rauchens kann sich die Clearance von Substraten für dieses Enzym reduzieren, und dies kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel bestimmter Arzneimittel führen. Dies kann bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, z. B. Theophyllin, Tacrin, Clozapin, Olanzapin und Ropinirol) von klinischer Relevanz sein.

Die Plasmaspiegel anderer Arzneimittel, die teilweise durch CYP1A2 metabolisiert werden, wie z. B. Imipramin, Clomipramin und Fluvoxamin können sich während der Raucherentwöhnung ebenfalls erhöhen. Es liegen allerdings keine Daten zur Bestätigung dieses Effektes vor, und die mögliche klinische Bedeutung dieses Effektes für die betroffenen Arzneimittel ist nicht bekannt.

Eine Dosisreduktion kann nach Einstellen des Rauchens und Anwendung von Nicorette notwendig sein für Alpha- und Beta-Blocker wie Prazosin, Propranolol aufgrund der Verringerung der zirkulierenden Katecholamine.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann durch die Steigerung der subkutanen Insulinresorption, die bei der Aufgabe des Rauchens auftritt, eine Reduktion der Insulindosis erforderlich sein.

Begrenzte Erfahrungen weisen darauf hin, dass der Metabolismus von Flecainid und Pentazocin durch Rauchen ebenfalls induziert werden kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Rauchen kann dem Fetus und dem Säugling schwere Schäden zufügen. Daher sollte es beendet werden. Aber auch Nikotin alleine kann schädigende Auswirkung auf die neurophysiologische Entwicklung des Fetus haben. Schwangere sollten deshalb immer angehalten werden, das Rauchen ohne Unterstützung einer Nikotinersatztherapie komplett einzustellen.

Schwangere, denen das Einstellen des Rauchens nicht gelingt, dürfen Nicorette erst nach Beratung durch einen Arzt über Möglichkeiten zur Unterstützung während des Entzugs und die Risiken der Nikotinzufuhr anwenden. Die Risiken für den Fetus durch Nicorette sind nicht zur Gänze bekannt. Der Nutzen einer Nikotinersatztherapie bei schwangeren Frauen, die auf eine solche Therapie nicht verzichten können, überwiegt wahrscheinlich das Risiko des Weiterr Rauchens.

Es wird empfohlen, die Anwendung während der Schwangerschaft ärztlich zu überwachen.

Stillzeit

Nikotin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über und kann selbst in therapeutischen Dosierungen schädigende Wirkungen auf das Kind haben. Daher soll im Falle einer Therapie mit Nicorette abgestellt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nicorette kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen wie sie in Verbindung mit anderen Formen der Nikotinzufuhr auftreten. Die systemischen Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen sind dosisabhängig. Die meisten Nebenwirkungen sind moderat und klingen spontan und rasch nach Entfernen des Pflasters ab.

Etwa 20 % der Anwender beschrieben leichte lokale Hautreaktionen während der ersten Behandlungswochen. Bei schwerwiegenden oder anhaltenden Hautreaktionen ist die Behandlung abzubrechen und muss gegebenenfalls auf andere Darreichungsformen zurückgegriffen werden (siehe 4.4).

Einige Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit können mit Entzugssymptomen in Zusammenhang mit der Nikotinabstinenz in Verbindung stehen. Nach dem Einstellen des Rauchens können vermehrt Aphthen auftreten; der diesbezügliche Kausalzusammenhang ist ungeklärt.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Depression, Schlafstörung, abnorme Träume, Somnolenz, Parästhesie

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: Palpitationen

Sehr selten: reversibles Vorhofflimmern

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Juckreiz

Häufig: Erythem, Exanthem

Nebenwirkungen, die bei Kombinationstherapie (Pflaster und Kaugummi bzw. Inhalationen) auftreten können, unterscheiden sich im wesentlichen 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 mit Nicorette Kaugummi 2 mg häufiger auftreten kann.

4.9 Überdosierung

Eine übermäßige Anwendung von Nikotin im Rahmen einer Nikotinersatztherapie und/oder mit dem Rauchen kann zu Symptomen einer Überdosierung führen.

Überdosierungen mit Nikotin können auftreten, wenn mehrere Pflaster gleichzeitig benutzt werden, wenn der Anwender eine sehr geringe Nikotinabhängigkeit hatte oder während der Nikotinersatz-

therapie gleichzeitig Nikotin in anderer Form zu sich nimmt, etwa auch durch gleichzeitiges Rauchen oder andere als die für die Kombinationstherapie empfohlenen nikotinhaltigen Medikamente zur Raucherentwöhnung.

Die Symptome einer Überdosierung sind jene einer akuten Nikotinvergiftung und umfassen Übelkeit, vermehrten Speichelfluss, Bauchschmerzen, Durchfall, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Hör- und Sehstörungen, Tachykardie, kardiale Arrhythmie und markantes Schwächegefühl. Bei hohen Dosierungen können im Zuge dieser Symptome Hypotonie, schwacher und unregelmäßiger Puls, Atemprobleme, Erschöpfung, Kreislaufkollaps, allgemeine Krampfanfälle und Koma auftreten. Die akut oral letale Dosis von Nicotin beträgt ca. 0,5 – 0,75 mg/kg KG, was bei einem Erwachsenen 40 bis 60 mg Nikotin entspricht.

Kinder:

Dosierungen von Nikotin, die von erwachsenen Rauchern während der Behandlung vertragen werden, können bei Kleinkindern zu schweren Vergiftungssymptomen führen und sogar tödlich sein.

Behandlung von Überdosierung

Nach einer Überdosierung können die Symptome schnell auftreten. Die Nikotinzufuhr muss sofort beendet und das Pflaster entfernt werden. Eine symptomatische Behandlung ist gegebenenfalls mit künstlicher Beatmung einzuleiten. Die Vitalzeichen sind zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit
ATC-Code: N07B A01

Nikotin, das primäre Alkaloid in Tabakprodukten und eine natürlich vorkommende autonome Substanz, ist ein Agonist des nikotinergen Acetylcholinrezeptors im peripheren und zentralen Nervensystem. Bei Konsum von Tabakprodukten hat sich Nikotin als süchtigmachend erwiesen. Das abrupte Absetzen von Tabakprodukten nach längerer Dauer der täglichen Anwendung führt zu charakteristischen Entzugssymptomen, die die folgenden Symptome umfassen können: Dysphorie oder depressive Stimmung, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Frustration oder Zorn, Angstgefühl, Konzentrationsschwierigkeiten, Ruhelosigkeit oder Ungeduld, gesteigerter Appetit und/oder Gewichtszunahme. Ein wichtiges Element des Tabakentzugs ist auch das heftige Verlangen nach Nikotin, das als klinisch relevantes Symptom anerkannt ist.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Nikotinersatzmittel Rauchern dabei helfen können, auf das Rauchen zu verzichten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Auf allen Pflasterstärken ist die durchschnittliche Menge an Nikotin angegeben, die innerhalb von 16 Stunden freigesetzt wird.

Nikotin wird direkt durch die Haut resorbiert und in den systemischen Kreislauf aufgenommen.

Die maximalen Plasmakonzentrationen von Nikotin sind für die drei Pflasterstärken dosisproportional 11 ng/ml für das 10 mg – Pflaster, und 25 ng/ml für das 25 mg – Pflaster. Dies ergibt eine interpolierte maximale Plasmakonzentration von 16 ng/ml für das 15 mg – Pflaster.

Die höchste Plasmakonzentration nach der Anbringung des Pflasters wird nach ungefähr 9 Stunden erreicht (T_{max}). Die maximalen Plasmaspiegel liegen daher am Nachmittag/Abend vor, wenn das Risiko eines Rückfalls am größten ist.

Distribution

Das Verteilungsvolumen von Nikotin beträgt ca. 2 bis 3 l/kg und die Halbwertszeit ungefähr 3 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Nikotin beträgt weniger als 5 %. Veränderungen der Nikotinbindung durch die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel oder durch Veränderungen

der Plasmaproteine im Zuge von Erkrankungen dürften daher keine signifikanten Auswirkungen auf die Kinetik von Nikotin haben.

Nikotin überschreitet die Blut- Hirnschranke, die Plazenta und gelangt in die Muttermilch.

Metabolismus und Elimination

Das Hauptausscheidungsorgan ist die Leber und die durchschnittliche Plasmaclearance beträgt etwa 70 l/Stunde. Die Niere und die Lunge metabolisieren Nikotin ebenfalls. Es wurden mehr als 20 Metaboliten von Nikotin identifiziert, von denen durchwegs angenommen wird, dass sie eine geringere Aktivität zeigen als die Ausgangssubstanz.

Der primäre Metabolit von Nikotin im Plasma – Cotinin – hat eine Halbwertszeit von 15 bis 20 Stunden und liegt in Konzentrationen vor, die jene von Nikotin um das 10fache übersteigen.

Die Ausscheidung von Nikotinmetaboliten ist nach Rauchen und transdermaler Anwendung sehr ähnlich. In beiden Fällen sind die Werte für trans-3-Hydroxycotinin (28-37 % der Dosis) bzw. für Cotinin (10-12 % der Dosis). Etwa 10 % von Nikotin wird in unveränderter Form im Harn ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Eine fortschreitende schwere Nierenfunktionsstörung kann die Gesamtclearance von Nikotin reduzieren. Erhöhte Nikotinwerte wurden bei Hämodialyse pflichtigen Rauchern gemessen.

Die Pharmakokinetik von Nikotin bei Zirrhosepatienten mit leichter Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Score 5) ist nicht beeinträchtigt, bei Zirrhosepatienten mit mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Score 7) ist die Nikotinclearance vermindert.

Eine leichte Reduktion der Gesamtclearance von Nikotin wurde bei gesunden älteren Patienten festgestellt; diese erforderte jedoch keine Dosisanpassung.

Pharmakokinetische Eigenschaften der Kombinationen Nicorette Pflaster mit Nicorette Kaugummi bzw. Nicorette Inhalationen

Bei der Kombination eines 15 mg/16 h Pflasters mit 2 mg Kaugummi bzw. eines 15 mg/16 h Pflasters mit 10 mg Inhalationen hängt die Höhe des Nikotin-Serumspiegels von der Anzahl der gekauten Kaugummi bzw. der verwendeten Inhalationen und den Dosierungsintervallen ab.

Kombination von Nicorette - Depot-Pflaster mit Nicorette - Kaugummi

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 Kaugummi 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 Kaugummi.

Kombination von Nicorette - Depot-Pflaster mit Nicorette - Inhalationen

Bei der Kombination von einem Nicorette Depot-Pflaster zu 15 mg/16 h mit 16 Stück Nicorette 10 mg - Inhalationen in 16 Stunden erreichte der Serumspiegel Spitzen bis zu 69,3 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 4 bis 5 Inhalationen gleichmäßig über den Tag verteilt) ein maximaler Serumspiegel von ungefähr 17 - 19 ng/ml erreicht wird. Die Simulation basiert auf der Pharmakokinetik von Nicorette bei separater Anwendung des 15 mg/16 h Depot-Pflasters bzw. der 10 mg Inhalationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf genotoxische oder mutagene Wirkungen von Nikotin. In einigen in vitro Tests zur Genotoxizität zeigte Nikotin positive Ergebnisse. Mit den gleichen Testsystemen wurden aber auch negative Resultate erzielt. In vivo Tests mit Nikotin verliefen negativ. Tierversuche zeigten, dass Nikotin zu Fehlgeburten nach Implantation und zu

Wachstumsverzögerungen beim Fetus führt. Ergebnisse der Kanzerogenitätsuntersuchungen ergaben keine eindeutigen Hinweise auf einen tumorigenen Effekt von Nikotin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mittelkettige Triglyzeride
- basisches Butylmethacrylat-Copolymer
- Polyethylenterephthalat-Film (PET)

Acrylat-Matrix

- Acrylische Klebelösung
- Kaliumhydroxid
- Croscarmellose-Natrium
- Aluminiumacetylacetonat

Abziehfolie

- Polyethylenterephthalat-Film (PET) mit einer Seite aluminisiert und beiden Seiten silikonisiert

Drucktinte

- Epoxy-amin 2 Komponenten Tinte für pharmazeutische Anwendungen

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen: 10 mg/16 Stunden: 7 und 14 Pflaster
15 mg/16 Stunden: 7 und 14 Pflaster

Jedes Pflaster ist in einer hitzeversiegelten Laminatschutzhülle aus Papier, PET-Film und Aluminiumacrylnitril-Copolymer abgepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nicorette 10 mg/16 h – transdermales Pflaster: 1-27787
Nicorette 15 mg/16 h – transdermales Pflaster: 1-27792

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2008

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig