

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nicotinell 17,5 mg/24-Stunden-Pflaster
 Nicotinell 35 mg/24-Stunden-Pflaster
 Nicotinell 52,5 mg/24-Stunden-Pflaster

Transdermales Pflaster Zur Anwendung bei Erwachsenen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Nicotinell 17,5 mg/24-Stunden-Pflaster
 (Fläche 10 cm²):

1 transdermales Pflaster enthält
 17,5 mg Nicotin
 Durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut 7 mg/24 Stunden.

Nicotinell 35 mg/24-Stunden-Pflaster
 (Fläche 20 cm²):

1 transdermales Pflaster enthält
 35 mg Nicotin
 Durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut 14 mg/24 Stunden.

Nicotinell 52,5 mg/24-Stunden-Pflaster
 (Fläche 30 cm²):

1 transdermales Pflaster enthält
 52,5 mg Nicotin
 Durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut 21 mg/24 Stunden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster
 Rundes, flaches, hautfarbenes, mehrschichtiges transdermales Pflaster.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung von Nicotinentzugssymptomen, zur Unterstützung der Raucherentwöhnung bei Nicotinabhängigkeit.

Eine Beratung und Betreuung des Patienten erhöhen in der Regel die Erfolgsraten.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Nicotinell Kaugummi 2 mg. Bei Beginn der Behandlung mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster muss das Rauchen ganz eingestellt werden.

Die nicotinhaltenen Pflaster stehen in drei Dosisstärken zur Verfügung:

① 52,5 mg, ② 35 mg und ③ 17,5 mg.

	beginnen 3–4 Wochen	fortsetzen 3–4 Wochen	ausklingen 3–4 Wochen
Mehr als 20 Zigaretten pro Tag:	① stark	② mittel	③ leicht
Weniger als 20 Zigaretten pro Tag:	② mittel	② mittel	③ leicht

MONOTHERAPIE:

Die Startdosis ist abhängig von den bisherigen Rauchgewohnheiten. Für eine optimale Behandlung ist folgendes Dosierungsschema einzuhalten:

Siehe oben stehende Tabelle

So wird über 9–12 Wochen stufenweise immer weniger Nicotin zugeführt. Damit wird der Körper vom Nicotin entwöhnt und gleichzeitig werden körperliche Entzugserscheinungen deutlich gemindert.

Hat sich das Rauchverlangen schon vorzeitig deutlich reduziert, kann auch bereits nach einer Woche auf eine niedrigere Pflasterstärke gewechselt werden. Für eine Verringerung des Nicotinersatzes gegen Ende der Behandlung ist Nicotinell 17,5 mg/24-Stunden-Pflaster geeignet.

Dosierung für Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, soll täglich nach dem Aufstehen ein transdermales Pflaster Nicotinell/24-Stunden-Pflaster aufgeklebt werden und 24 Stunden auf der Haut belassen werden. Durch das Aufkleben direkt nach dem Aufstehen werden eventuell auftretende Schlafstörungen in der Nacht vermieden und das typische morgendliche Verlangen nach einer Zigarette verhindert. Durch die Wahl des transdermalen Pflasters kann die Dosierung je nach individueller Reaktion angepasst werden; sie kann beibehalten oder – falls Entzugssymptome auftreten – erhöht werden.

KOMBINATIONSTHERAPIE:

Kombination von Nicotinell 24-Stunden-Pflaster mit Nicotinell Kaugummi 2 mg zur Raucherentwöhnung mit sofortigem Rauchstopp

Personen, die mit der Monotherapie keinen Erfolg hatten oder bei denen unter Monotherapie akutes oder unkontrollierbares Rauchverlangen auftritt, können zusätzlich zu Nicotinell 24-Stunden-Pflaster auch Nicotinell Kaugummi 2 mg anwenden.

Auch bei der Kombinationstherapie ist die Dosierung individuell und orientiert sich an der Nicotinabhängigkeit des Patienten. Für die detaillierte Anwendung des Kaugummis

wird auf die Fach- und Gebrauchsinformation von Nicotinell Kaugummi verwiesen.

Eine maximale Tagesdosis von insgesamt 64 mg (Pflaster + Kaugummi) darf nicht überschritten werden.

Dosierung für Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, wird folgende Dosierung empfohlen:

- Die Behandlung soll mit einem Nicotinell 24-Stunden-Pflaster (35 mg oder 52,5 mg) täglich begonnen werden. Das Pflaster soll morgens unmittelbar nach dem Aufstehen auf eine unverletzte Hautstelle aufgeklebt und 24 Stunden auf der Haut belassen werden. Das 2 mg Kaugummi wird beim Auftreten von zusätzlichem Rauchverlangen bedarfsweise angewandt. Dabei können im Regelfall 8–12, bis maximal 20 Kaugummi pro Tag zusätzlich zum Pflaster angewendet werden. Dieses Behandlungsschema soll für 3–4 Wochen beibehalten werden.
- Danach soll für weitere 3–4 Wochen die mittlere Pflasterstärke (35 mg) angewendet werden und weiterhin bei Bedarf mit Nicotinell Kaugummi 2 mg (im Regelfall 8–12, bis maximal 20 Kaugummi pro Tag) ergänzt werden.
- Für weitere 3–4 Wochen wird bei gleichbleibender Kaugummi-Anzahl die niedrigste Pflasterstärke (17,5 mg) angewendet.
- Anschließend wird ohne Pflaster die Kaugummi-Anzahl schrittweise reduziert. Die Anwendung sollte 6 Monate nach Therapiebeginn gänzlich abgeschlossen sein.

Siehe Dosierungsschema

Es ist darauf zu achten, dass eine maximale Tagesdosis von insgesamt 64 mg (Pflaster + Kaugummi) nicht überschritten wird.

Nicotinell/24-Stunden-Pflaster kann in Verbindung mit verschiedenen Raucherentwöhnungsprogrammen, Selbstmotivation oder Verhaltenstherapie eingesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Dosierung und Anwendung auch an das jeweilige Programm angepasst werden.

Dosierungsschema:

		beginnen 3–4 Wochen	fortsetzen 3–4 Wochen	ausklingen 3–4 Wochen	ausklingen bis zu 6 Monate nach Therapiebeginn
Mehr als 30 Zigaretten pro Tag:	Pflaster	① stark	② mittel	③ leicht	Kein Pflaster
	2 mg Kaugummi	nach Bedarf, 8–12 bis maximal 20 Kaugummi täglich			schrittweise Reduktion der Kaugummi-Anzahl
Zwischen 20 und 30 Zigaretten pro Tag:	Pflaster	② mittel	② mittel	③ leicht	Kein Pflaster
	2 mg Kaugummi	nach Bedarf, 8–12 bis maximal 20 Kaugummi täglich			schrittweise Reduktion der Kaugummi-Anzahl

Eine Dosierungsanpassung kann nicht durch Zerschneiden eines transdermalen Pflasters oder durch Aufkleben mehrerer Pflaster der Stärken 35 mg bzw. 52,5 mg erreicht werden. Es kann beim Zerschneiden zu einer Abnahme der Wirksamkeit kommen, die über die Reduzierung der Klebefläche hinausgeht.

Hinweise für Raucher von „Light-Zigaretten“, Zigarillos, Zigarren oder Pfeife:

Bei vorgenannten Rauchern können sich Änderungen bei der Dosierung ergeben. Dies gilt auch für Raucher, die Zigaretten nicht tief inhalieren.

In diesen Fällen sollte die Entwöhnung mit einem transdermalen Pflaster der niedrigsten Stärke begonnen werden. Im Falle einer Unterdosierung mit auftretenden Entzugssymptomen kann auf das höher dosierte Pflaster zurückgegriffen werden. Im Anschluss daran kann die Behandlung mit einem schwachen transdermalen Pflaster beendet werden.

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung

Jedes transdermale Pflaster von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster ist einzeln in einen kindergesicherten luftdichten Beutel eingeschlossen. Der Beutel soll mit einer Schere entlang der gestrichelten Linie aufgeschnitten und dann das transdermale Pflaster herausgenommen werden. Nachdem der angeschnittene Rand der aluminiumfarbigen Schutzfolie entfernt wurde, wird das transdermale Pflaster am Rand festgehalten und die aluminiumfarbige Schutzfolie von der Schnittstelle aus langsam abgezogen. Das transdermale Pflaster wird dann auf eine gesunde, unbehaarte, trockene und saubere (keine Lotion, Alkohol oder Salbenreste usw.) Hautstelle aufgeklebt, bevorzugt am Oberarm (Innen- oder Außenseite). Andere Körperstellen zum Anbringen sind der Schulterbereich oder die obere Hüfte. Das transdermale Pflaster soll 10–20 Sekunden lang mit der Handfläche angedrückt werden. Keinesfalls sollte die gleiche Hautstelle an aufeinander folgenden Tagen für das Aufkleben des transdermalen Pflasters benutzt werden, d. h. ein täglicher Wechsel der Hautstelle ist **unbedingt** einzuhalten.

Was ist beim Duschen, Baden, Sauna- oder Solariumbesuch zu beachten?

Nicotinell/24-Stunden-Pflaster ist nicht wasserfest, kann aber bei vorsichtigem Duschen auf der Haut belassen werden. Auch im Solarium ist es, aus medizinischer Sicht, nicht notwendig das transdermale Pflaster zu entfernen.

Um das transdermale Pflaster vor Feuchtigkeit zu schützen, kann es mit einem gewöhnlichen wirkstofffreien Pflaster überklebt werden. Alternativ dazu besteht die Möglichkeit ein transdermales Pflaster maximal 1–2-mal abzunehmen, ohne damit seine Klebeeigenschaften zu beeinträchtigen. Es sollte nach dem Abziehen von der Haut mit dem äußersten Kleberand vorsichtig auf eine glatte Oberfläche, z. B. einen Spiegel, aufgeklebt werden, um die Haftfähigkeit zu bewahren. Keinesfalls sollte das Pflaster während eines Saunabesuchs oder eines Tauchganges auf der Haut belassen werden. In diesen Fällen

kann eine unkontrollierte Nicotinfreisetzung nicht ausgeschlossen werden.

Was ist zu tun, wenn das transdermale Pflaster nicht mehr klebt?

Ist die Klebewirkung des transdermalen Pflasters trotz Vorsichtsmaßnahmen beeinträchtigt worden, kann es mit einem wirkstofffreien herkömmlichen Wundpflaster fixiert werden.

Dauer der Anwendung

Die Entwöhnung erfolgt schrittweise (siehe Dosierschema).

Die Dauer der Anwendung kann insgesamt bis zu 3 Monate betragen.

Über Behandlungszeiten von insgesamt mehr als 3 Monaten und über Dosierungen von mehr als 1 transdermalen Pflaster Nicotinell 52,5 mg/24-Stunden-Pflaster pro Tag liegen keine Untersuchungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Nicotin oder einen der sonstigen Bestandteile. Systemische Hauterkrankungen, instabile oder sich verschlechternde Angina pectoris, Status unmitelbar nach Myokardinfarkt, schwere Arrhythmien, vor kurzem aufgetretener Schlaganfall, Vasospasmen, Phäochromozytom.

Kinder dürfen mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster nicht behandelt werden, ebenso dürfen Nichtraucher und Gelegenheitsraucher Nicotinell/24-Stunden-Pflaster nicht anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Hinblick auf die pharmakologischen Wirkungen des Nicotins sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei folgenden Erkrankungen:

Stabile Angina pectoris, älterer Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Hypertonie, Myokardinsuffizienz, Nieren- und Leberinsuffizienz, Hyperthyreoidismus, Epilepsie, Myasthenia gravis, pseudomyasthenisches Syndrom, Diabetes mellitus sowie Gastritis und akute Magen- und Darm-Ulzera. Der Einsatz des transdermalen Pflasters sollte in diesen Fällen nur dann erwogen werden, wenn eine Raucherentwöhnung ohne pharmakologische Unterstützung nicht möglich ist. In diesem Falle sind die Risiken des Weiterrauchens gegen das Risiko der Nicotinsubstitution abzuwägen.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen (d. h. Epilepsie) könnte unter der Behandlung mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen bestehen.

Patienten mit anamnestisch bekannter Muskelschwäche (Myasthenia gravis, pseudomyasthenisches Syndrom) könnten unter der Behandlung mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster eine Verschlechterung ihrer durch die Muskelschwäche bedingten Symptome entwickeln.

Über die Anwendung von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Über die Anwendung von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster bei Rauchern über 65 Jahren liegen nur beschränkte Erfahrungen vor, jedoch scheint die Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe unproblematisch zu sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Informationen über Wechselwirkungen zwischen Nicotinell/24-Stunden-Pflaster und anderen Medikamenten vor.

Dies ist beim Rauchen anders, wo es aufgrund einer Vielzahl anderer im Rauch enthaltener Stoffe zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln kommen kann.

Vermutlich wegen der im Rauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe kann der Metabolismus verschiedener Arzneimittel durch Enzyminduktion (erhöhte CYP1A2-Aktivität in der Leber) beschleunigt werden: Coffein, Theophyllin, Paracetamol, Phenacetin, Phenazon, Phenylbutazon, Pentazocin, Lidocain, Benzodiazepine (z. B. Nordazepam, Oxazepam), trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin), Warfarin, Östrogene und Vitamin B₁₂.

Beim Aufgeben des Rauchens ist damit zu rechnen, dass der bis dahin beschleunigte Metabolismus dieser Arzneimittel verlangsamt, d. h. normalisiert wird. Bei unveränderter Dosierung der Präparate resultiert eine Zunahme der Blutkonzentration.

Bei der Verordnung von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster sollte bei Patienten, die mit den vorstehend genannten Medikamenten behandelt werden, eine evtl. Anpassung deren Dosierung erwogen werden.

Weitere Effekte des Rauchens sind die Reduktion der analgetischen Wirksamkeit von Propoxyphen, die Verringerung der diuretischen Wirkung von Furosemid, eine Veränderung des pharmakologischen Effekts von Propranolol und veränderte Ansprechquoten in der Ulkusbehandlung mit H₂-Antagonisten. Durch Rauchen und durch Nicotin können die Blutspiegel des Cortisols und der Katecholamine erhöht werden. Möglicherweise ist eine Dosierungsanpassung von Nifedipin, adrenergen Agonisten oder adrenergen Antagonisten erforderlich.

Dosisreduktion kann nach Beendigung des Rauchens aufgrund einer fehlenden Induktion der Leberenzyme notwendig sein für: Tacrin, Clomipramin.

Dosisreduktion kann nach Beendigung des Rauchens aufgrund einer Steigerung der subkutanen Insulinresorption notwendig sein für: Insulin.

Dosisreduktion kann nach Beendigung des Rauchens aufgrund einer Verringerung der zirkulierenden Katecholamine notwendig sein für: Alpha- und Beta-Blocker wie Prazosin, Propranolol.

Dosissteigerung kann bei Raucherentwöhnung aufgrund einer Verringerung der zir-

kulierenden Katecholamine notwendig sein für:
Sympathomimetika wie Isoprenalin, Salbutamol.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Nicotinell/24-Stunden-Pflaster ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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

Es liegen keine Hinweise für Risiken im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vor, solange die empfohlene Dosierung eingehalten wird. Es ist jedoch zu beachten, dass beim Aufgeben des Rauchens Verhaltensveränderungen hervorrufen werden können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Grundsätzlich können unter Nicotinell/24-Stunden-Pflaster ähnliche Nicotin-Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit, Zunahme der Herzschlagfolge, vorübergehende leichte Hypertonie) auftreten, wie sie beim Rauchen zu beobachten sind. Die nachfolgend unter „zentrales Nervensystem“ und „Verdauungstrakt“ beschriebenen Symptome können auch den Entzugserscheinungen im Zusammenhang mit der Raucherentwöhnung zugeschrieben werden. Allerdings kann man davon ausgehen, dass diese Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster durch die niedrigeren maximalen Nicotin-Plasmakonzentrationen weniger stark ausgeprägt sind als beim Rauchen. Beim Rauchen treten neben den Nicotin-Effekten zusätzliche Risiken durch die bekannten schädigenden Einflüsse von Kohlenmonoxid und Teer auf.

Immunsystem:

Sehr selten: generalisierte allergische Reaktionen wie generalisierte Urtikaria, angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen.

Allergische Reaktionen: Bei einigen Patienten trat bei der Verwendung von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster eine Kontaktsensibilisierung auf. Bei diesen Patienten kann es bei weiterer Verwendung von nicotinhaltenen Produkten oder beim Weiterrauchen zu allergischen Reaktionen kommen.

Zentrales Nervensystem:

Häufig: Schlaflosigkeit*, abnorme Träume, Schwindel*, Agitation, Angstgefühle, Nervosität, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit.

Gelegentlich: Schläfrigkeit, emotionale Labilität, Reizbarkeit, depressive Verstimmung, Verwirrung, Gedächtnisstörungen.
Selten: Tremor.

Sinnesorgane:

Gelegentlich: Parästhesie, Geschmacksanomalien, Sehstörungen.

Herz-Kreislauf-System:

Häufig: Blutdruckveränderungen.
Gelegentlich: Palpitationen, Hitzewallungen.
Selten: Schmerzen im Thorax, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen.

Atemwege:

Häufig: Husten.
Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege.

Verdauungstrakt:

Häufig: Übelkeit*, Bauchschmerzen, Dyspepsie.
Gelegentlich: Erbrechen, Verstopfung, Diarrhö, Flatulenz, abnormer Stuhl, Mundtrockenheit, Gingivitis, Magengeschwür.

Haut:

Sehr häufig: Reaktionen an der Applikationsstelle wie brennendes Gefühl, Ödeme, Erytheme, Pruritus, Exantheme, Urtikaria, Blasenbildung, Zwicken. Die meisten dieser Reaktionen waren leichter Natur und bildeten sich innerhalb von 48 Stunden wieder zurück. In schweren Fällen hielten Erytheme und Infiltrationen 1–3 Wochen an. Wesentliche Hautreaktionen traten 3–8 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. In Einzelfällen erstreckten sich die Hautreaktionen auch über die Applikationsstelle hinaus.
Gelegentlich: Verstärktes Schwitzen, Akne.
Selten: Reaktionen an der Applikationsstelle wie Hautverfärbungen, Hyperpigmentierung, Vaskulitis.

Bei Patienten mit bekannter allergischer Anamnese auf Heftpflaster sollte während der ersten Tage der Behandlung sorgfältig auf das Auftreten von Hautreaktionen geachtet werden. Kommt es zu schweren oder anhaltenden Hautreaktionen, ist die Behandlung abzubrechen.

Bewegungsapparat:

Häufig: Muskelschmerz*, motorische Störungen.
Gelegentlich: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe), Rückenschmerzen.

Andere Organsysteme:

Gelegentlich: Dysphagie, Schilddrüsenstörung, schmerzhafte Lymphknoten, Zystitis.

Allgemein:

Sehr häufig: Kopfschmerzen*, Erkältungs- und grippeartige Symptome*.
Gelegentlich: Kraftlosigkeit, Schmerzen, Unwohlsein, Migräne, Gewichtszunahme, Appetitsteigerung.

*) **Systemische Nebenwirkungen**, die in kontrollierten klinischen Studien mit einer Häufigkeit von mehr als 4 % auftraten, sind in der folgende Tabelle dargestellt. Diejenigen unerwünschten Wirkungen, die gleich häufig wie unter Placebo auftraten (Unterschied bis ca. 1 %), sind weniger wahrscheinlich durch das Nicotinarzneimittel bedingt. Dazu gehören Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Schwindel. Symptome, die häufiger als unter Placebo auftraten, können entweder mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster oder mit der Raucherentwöhnung zusammenhängen.

Häufigste systemische Arzneimittelnebenwirkungen in kontrollierten Studien:

	Nicotinell/ 24-Stunden- Pflaster (N = 401)	Placebo (N = 391)
Kopfschmerzen	29,7 %	29,2 %
Erkältungs- und grippeartige Symptome	12,0 %	8,4 %
Schlaflosigkeit	6,5 %	5,4 %
Übelkeit	6,2 %	4,6 %
Muskelschmerz	6,0 %	4,1 %
Schwindel	6,0 %	5,9 %

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Intoxikation:

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten Nicotingergiftung. Bei Nichtrauchern zählen dazu Blässe, Schweißausbruch, Übelkeit, Speichelfluss, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Hör- und Sehstörungen, Tremor, Verwirrtheit, Muskelschwäche, Konvulsionen, Kraftlosigkeit, neurologische Ausfälle und respiratorische Insuffizienz. Tödliche Dosen können Konvulsionen hervorrufen, der Tod tritt infolge einer peripheren oder zentralen Atemlähmung oder – weniger häufig – infolge Herzversagens ein.

Nicotin ist hoch toxisch. Die minimale akute letale Dosis für den Erwachsenen beträgt 40–60 mg oral. Raucher haben durch die zum Teil jahrelange Gewöhnung an Nicotin eine Tachyphylaxie entwickelt, die sie gegen die toxische Wirkung des Nicotins weniger empfindlich reagieren lässt. Bei Intoxikation durch gleichzeitige Applikation einer größeren Anzahl von Nicotin-Pflastern oder bei Anwendung durch Kinder, können weitere Symptome wie Blutdruck- und Temperaturabfall, Atemnot, Hör- und Sehstörungen, schwacher und unregelmäßiger Puls sowie Krämpfe auftreten und im Extremfall zum Tode führen.

b) Therapie einer Intoxikation:

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss Nicotinell/24-Stunden-Pflaster sofort entfernt werden. Die Aufklebestelle kann mit Wasser abgewaschen und anschließend getrocknet werden (Es sollte keine Seife verwendet werden). Die Haut wird möglicherweise aufgrund eines vorhandenen Wirkstoffdepots in der Haut für mehrere Stunden weiterhin Nicotin an den Blutkreislauf abgeben. Die Symptome verschwinden mit den fallenden

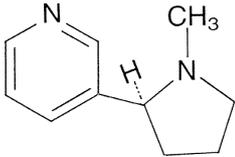
Nicotin-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer bis zu mehreren Stunden.

Bei schweren Intoxikationen werden die folgenden Maßnahmen, wie bei der akuten Nicotinvorgiftung, empfohlen:

Erwärmung des Körpers auf Normaltemperatur, künstliche Beatmung im Falle von respiratorischer Insuffizienz und die Behandlung von Hypotonie und kardiovaskulärem Kollaps.

5. Pharmakologische Eigenschaften

Die Wirksubstanz hat folgende Strukturformel:



Die Summenformel lautet: $C_{10}H_{14}N_2$
Das Molekulargewicht beträgt: 162,2

Chemische Bezeichnung des Wirkstoffs:
S(-)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin = S(-)-Nicotin.

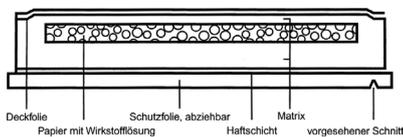
S(-)-Nicotin ist die pharmakologisch wirksamste Form des Nicotins, dem Hauptalkaloid des Tabaks.

Beschreibung des transdermalen Pflasters (Transdermales Therapeutisches System):

Runde, flache, hautfarbene, mehrschichtige transdermale Pflaster, die nach Applikation auf die Haut kontinuierlich Nicotin in geeigneter Dosierung über 24 Stunden freisetzen. Nicotin penetriert die Haut und gelangt direkt in den Blutstrom.

Um das für die Diffusion erforderliche Konzentrationsgefälle beizubehalten, enthält Nicotinell/24-Stunden-Pflaster mehr S(-)-Nicotin als tatsächlich im Verlauf von 24 Stunden abgegeben wird. Die Menge S(-)-Nicotin, die aus Nicotinell/24-Stunden-Pflaster freigesetzt wird, beträgt ungefähr 0,7 mg/cm² pro 24 Stunden. Daher wird die im Durchschnitt verabreichte Tagesdosis weitgehend davon bestimmt, wie groß die Kontaktfläche des Systems ist.

Das transdermale Pflaster hat folgenden schematischen Aufbau:



5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit

ATC-Code: N07B A01

Nicotin wirkt in erster Linie auf cholinerge Rezeptoren vom Typ des Nicotinrezeptors im peripheren und zentralen Nervensystem. Viele seiner Effekte sind dadurch gekennzeichnet, dass niedrige Dosen von Nicotin stimulierend und hohe Dosen hemmend wirken.

Intermittierende Verabreichung von Nicotin beeinflusst neurohormonale Übertragungswege und führt zur Freisetzung von Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin,

Vasopressin, Beta-Endorphin, Wachstumshormon, Cortisol und ACTH. Diese Neuroregulatoren können an den beobachteten Auswirkungen auf das Verhalten und den subjektiven Effekten des Rauchens beteiligt sein. Bei Rauchern, die über Nacht abstinent geblieben waren, wurden nach der Verabreichung von Nicotin einige Leistungsparameter, z. B. die Geschwindigkeit des Tastenanschlags mit dem Finger, verbessert.

Die Wirkungen, die Nicotin auf den Menschen hat, sind komplexer Natur und abhängig von der Dosierung, der Zufuhrgeschwindigkeit, dem vorherrschenden vegetativen Tonus, individuellen Unterschieden und der früheren Exposition (Toleranz).

Die kardiovaskulären Effekte von Nicotin beruhen auf der Stimulation des zentralen und peripheren sympathischen Nervensystems. In Konzentrationen, wie sie beim Rauchen erzielt werden, erhöht Nicotin beispielsweise die Herzfrequenz sowie den systolischen und den diastolischen Blutdruck und führt zu Vasokonstriktion in Hautgefäßen.

Es kommt rasch zu einer teilweisen oder vollständigen Gewöhnung an einige Wirkungen des Nicotins. Trotz höherer Nicotinkonzentrationen im venösen Blut verursacht eine zweite, im Abstand von 60 oder 120 Minuten verabreichte Infusion eine geringere Herzfrequenzbeschleunigung und geringere subjektive Effekte als die Erstinfusion. Wird die zweite Infusion im Abstand von 210 Minuten gegeben, führt sie zur gleichen Reaktion wie die Erstinfusion.

Wurde Nicotinell 35 mg/24-Stunden-Pflaster Rauchern appliziert, die über Nacht abstinent geblieben waren, kam es zu einer geringen Erhöhung der mittleren Herzfrequenz (um bis zu 6 Schläge pro Minute) und des systolischen Blutdrucks sowie zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Die Veränderungen der Herzfrequenz und des Schlagvolumens waren auch noch nach 10 Tagen mit wiederholter Applikation vorhanden, was darauf hindeutet, dass es nicht zu einer vollständigen Gewöhnung an die Effekte von Nicotin kam. Die Effekte waren weniger stark als die, die durch Zigarettenrauchen hervorgerufen wurden, während im Vergleich mit Placebo keine Veränderungen der Hauttemperatur oder der Durchblutung beobachtet wurden.

Tabakabstinenz führte zu Entzugssymptomen wie Verlangen nach einer Zigarette, Reizbarkeit, Frustration, Ärger, Unruhe, nervöse Spannung, Angst, Hunger, Gewichtszunahme, Konzentrationsschwierigkeiten und Schlafstörungen. In Doppelblindstudien mit Placebokontrolle erhöhte die Nicotinsubstitution durch Nicotinell/24-Stunden-Pflaster mit oder ohne Unterstützung in der Gruppe in den ersten Wochen oder Monaten nach Aufgabe des Rauchens die Chancen, erfolgreich abstinent zu bleiben, und es wurde ein deutlicher Trend zu weniger Entzugssymptomen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicotin wird leicht resorbiert und gelangt so durch die Haut in den systemischen Kreislauf. An gesunden abstinenten Rauchern, die sich mit dem transdermalen Pflaster einer Raucherentwöhnungstherapie unterzogen, führte die Einzelapplikation von Ni-

cotinell/24-Stunden-Pflaster nach einer anfänglichen Verzögerung von 1–2 Stunden zu einem zunehmenden Anstieg der Plasmakonzentration, die etwa 8–10 Stunden nach Applikation ein Plateau erreichte.

Nach der Entfernung des Systems nimmt die Plasmakonzentration des Medikaments ab, und zwar langsamer als aufgrund der Eliminationshalbwertszeit von 2 Stunden nach intravenöser Infusion der Substanz erwartet. Etwa 10 % der Gesamtmenge von Nicotin, die in den Kreislauf gelangt, wird aus der Haut abgegeben, nachdem Nicotinell/24-Stunden-Pflaster (30 cm²) entfernt wurde. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) über 24 Stunden variiert je nach der von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster abgegebenen Nicotinmenge, die ihrerseits von der Pflastergröße abhängt. Insgesamt werden aus den transdermalen Pflastern rund 43 % des Nicotingehaltes über 24 Stunden freigesetzt. Für ein Nicotinell 52,5 mg/24-Stunden-Pflaster entspricht dies einer Freisetzung von durchschnittlich 21 mg Nicotin über 24 Stunden, hiervon gelangen 16 mg in die systemische Zirkulation.

Der Vergleich mit einer intravenösen Nicotininfusion ergibt eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 33 %.

Bei wiederholter Applikation der transdermalen Pflaster lagen im Fließgleichgewicht die mittleren Plasmakonzentrationen zwischen minimal 7,1 ng/ml und maximal 12,0 ng/ml bei Verwendung von Nicotinell 35 mg/24-Stunden-Pflaster (20 cm²) und zwischen 10,3 ng/ml und 7,7 ng/ml bei Verwendung von Nicotinell 52,5 mg/24-Stunden-Pflaster (30 cm²). Diese Plasmakonzentrationen liegen im Bereich, der durch mäßiges Zigarettenrauchen erreicht wird.

Aus dem Wirkstoffgehalt, der nach 24-stündigem Gebrauch in den Systemen noch vorhanden ist, ergibt sich, dass sich die insgesamt in den Kreislauf abgegebene Wirkstoffmenge zwischen einzelnen Personen um den Faktor 2 unterscheidet. Die intraindividuelle Variabilität der zugeführten Nicotinmenge ist jedoch gering, woraus hervorgeht, dass das System bei einmal täglicher Applikation von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster sehr gleichmäßig funktioniert.

S(-)-Nicotin wird im Körper weit verteilt; das Verteilungsvolumen beträgt etwa 180 l. Die Substanz überwindet die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke, und sie tritt auch in die Muttermilch über. Nicotin wird nur unwesentlich (zu weniger als 5 %) an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaclearance von Nicotin liegt zwischen 0,92 und 2,43 l/min. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Leber; die primären Metaboliten sind Cotinin und Nicotin-1'-N-oxid.

Cotinin wird in großem Umfang weiter metabolisiert. Einige der Metaboliten von Nicotin sind jedoch noch nicht identifiziert. Nicotin wird nur in geringen Mengen in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

Es besteht eine erhebliche individuelle Variabilität bei der Verteilung, dem Metabolismus und der Bioverfügbarkeit von Nicotin aus Zigaretten, Kapseln und Nicotin-Kaugummi.

Keiner der Hauptmetaboliten wird als pharmakologisch aktiv erachtet. Die renale Ausscheidung von unverändertem Nicotin ist pH-abhängig; unter alkalischen Bedingungen ist sie unbedeutend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften des reinen Nicotins, wie es in Nicotinell/24-Stunden-Pflaster vorliegt, sind nicht mit denjenigen des Rauchens direkt gleichzusetzen, weil im Tabakrauch zusätzliche toxische Bestandteile (z. B. Kohlenmonoxid und Teer) enthalten sind.

Akute toxische Wirkung des Nicotins:

Die für den Erwachsenen akut tödliche Nicotindosis beträgt 40–60 mg Nicotin oral. Dies entspricht der in 3–6 Zigaretten oder einer Zigarre enthaltenen Nicotinmenge. Bei Kindern wurden nach oraler Aufnahme von Tabakprodukten Erbrechen, Erregtheit, Nausea, Diarrhö, Blässe, Schwäche, Reaktionslosigkeit und Gliederzucken beschrieben. Bei schweren Nicotinvergiftungen werden Verwirrung, Muskelschwäche, Kreislaufkollaps und Untertemperatur beobachtet. Bei tödlichen Dosen treten rasch Krämpfe auf und der Tod erfolgt durch Herzversagen oder (häufiger) durch periphere oder zentrale Atemlähmung.

Chronische toxische Wirkungen des Nicotins:

Bei chronischen Rauchern kommt es zur Entwicklung einer Tachyphylaxie, so dass akut hochtoxische Nicotindosen von chronischen Rauchern toleriert werden können. Bei chronischer Überdosierung der transdermalen Pflaster (zur Erzielung einer pharmakologischen Wirkung) kann es zu Symptomen kommen, die denjenigen der akuten Nicotinintoxikation ähnlich sind.

Teratogenität des Nicotins:

Untersuchungen zum teratogenen Risiko an sechs Tierarten haben bei einer Tierart (Maus) bei parenteraler Anwendung Hinweise auf embryonale Wirkungen sowie auf Fehlbildungen der Extremitäten und Finger ergeben.

Mutagene Wirkungen des Nicotins:

Es liegen keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Nicotin vor.

Kanzerogene Wirkungen des Nicotins:

Nicotin hat im Tierexperiment und beim Menschen keine tumorauslösenden Eigenschaften. Über eine tumorfördernde Wirkung des Nicotins ist noch kein abschließendes Urteil möglich.

Lokale Verträglichkeit von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster:

Bei der transdermalen Applikation von Arzneistoffen ist zwischen der Hautverträglichkeit des Wirkstoffes (hier Nicotin) und derjenigen des Trägersystems per se zu unterscheiden:

- **Nicotin:**
Bei tierexperimentiellen Untersuchungen an der Haut von Meerschweinchen traten keine kontaktallergischen Reaktionen auf. Nicotin als freie Base, wie sie in Nicotinell/24-Stunden-Pflaster zur Anwendung kommt, hat eine leicht schleimhautreizende Wirkung. Bei der Anwendung beim Menschen werden ab der

dritten Applikationswoche zunehmend reversible Erytheme beobachtet, die bis zum Ende der Behandlungsphase von insgesamt drei Monaten in bis zu 8% aller Fälle auftraten.

- **Transdermales Therapeutisches System:**

Das transdermale Pflaster verbleibt einen Tag auf der Haut und erzeugt dadurch einen Okklusionseffekt. Infolge dieses Effektes kann eine Hautirritation in Form einer Dermatitis auftreten. Wie bei der Anwendung von gewöhnlichem Wundpflaster kann es auch zu Unverträglichkeitsreaktionen mit dem Klebstoff kommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arzneimittellösung:

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) [Eudragit E 100]

Äußere Schicht:

Aluminiumbeschichtete Polyesterfolie

Matrixschichten:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat] (67 : 28 : 5 : 0,15) [Durotak 387-2516]

Glyceroltrialkanoat(C₈-C₁₂) [Miglyol 812]

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) [Eudragit E 100]

Trägerschicht:

Papier 26 g/m²

Klebeschicht:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat] (67 : 28 : 5 : 0,15) [Durotak 387-2516]

Glyceroltrialkanoat(C₈-C₁₂) [Miglyol 812]

Abziehbare Schutzfolie:

Polyesterfolie mit Silikon- und Aluminiumbeschichtung

Drucktinte:

Braune Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transdermales Pflaster, einzeln in einem kindersicheren verschweißten Beutel aus Papier/Aluminium/Polyamid/Polyacrylnitril.

Kindersicherheitshinweis:

Jedes transdermale Pflaster Nicotinell/24-Stunden-Pflaster ist aus folgenden Gründen in einem kindersicheren Beutel eingeschleift:

Nicotin ist eine hochtoxische Substanz. Auch in einer Dosierung, die für Erwachsene während der Behandlung mit Nicotinell/24-Stunden-Pflaster durchaus verträglich ist, kann Nicotin bei kleinen Kindern zu schweren Vergiftungserscheinungen führen, d.h. das spielerische Aufkleben oder die

orale Aufnahme von Nicotinell/24-Stunden-Pflaster kann, wenn es nicht rechtzeitig bemerkt wird, für Kinder tödlich sein. Deshalb muss Nicotinell/24-Stunden-Pflaster jederzeit für Kinder unerreikbaar aufbewahrt werden.

Folgende Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

OP mit 7 transdermalen Pflastern

OP mit 14 transdermalen Pflastern

OP mit 21 transdermalen Pflastern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinweise für die Entsorgung gebrauchter Nicotinell/24-Stunden-Pflaster:

Nach Entfernen des transdermalen Pflasters von der Haut soll es in der Mitte mit der Klebeschicht nach innen so zusammengehalten werden, dass die beiden Hälften miteinander verkleben.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

☒ 80258 München

☐ Barthstraße 4, 80339 München

Telefon (089) 78 77-209

Telefax (089) 78 77-304

E-Mail: medical.contactcenter@gsk.com

8. Zulassungsnummer(n)

Nicotinell 17,5 mg/24-Stunden-Pflaster:
15772.00.00

Nicotinell 35 mg/24-Stunden-Pflaster:
15772.01.00

Nicotinell 52,5 mg/24-Stunden-Pflaster:
15772.02.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Zulassungsdatum: 28.09.1990

Verlängerungsdatum: 24.06.2005

10. Stand der Information

Juni 2016

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig

A70-0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin