

29. juni 2007

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Nicorette, depotplastre

**0. D.SP.NR.**  
06121

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Nicorette

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Nicotin 8,3 mg, 16,6 mg og 24,9 mg (5 mg/16 timer, 10 mg/16 timer og 15 mg/16 timer).

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Depotplastre

Firkantet hudfarvet plaster påtrykt nicorette<sup>®</sup>, bestående af en dækfolie, et selvklæbende nicotinholdigt lag og en klar beskyttelsesfilm med S-formet perforering, som fjernes før anvendelse af plastret.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af tobaksafhængighed gennem lindring af nicotintrang og abstinenssymptomer. Derved lettes tobaksafvænnings hos rygere

- der er motiverede for at stoppe med at ryge.
- der midlertidigt må afstå fra at ryge.
- der ikke kan eller ikke ønsker at stoppe med at ryge, men som ønsker at reducere rygningen.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Depotplastret kan anvendes alene eller i kombination med enten Nicorette medicinsk tyggegummi eller Nicorette inhalator.

**Voksne**

*Ved anvendelse af depotplastret alene*

- 1 plaster a 15 mg/16 timer daglig i 8 uger, derefter
- 1 plaster a 10 mg/16 timer daglig i 2 uger og endelig
- 1 plaster a 5 mg/16 timer daglig i 2 uger.

Plastret appliceres på et ubehåret, ulæderet hudområde og fjernes igen efter ca. 16 timer. Det anbefales, at plastret typisk appliceres om morgenen og fjernes igen ved sengetid.

Patienten bør opfordres til at holde helt op med at ryge, når behandling med Nicorette depotplastre igangsættes. Behandlingen bør normalt afsluttes efter 6 måneder. Nogle patienter kan dog have behov for længere tids behandling for at undgå at begynde at ryge igen.

Anvendelse af Nicorette depotplastre længere end et år anbefales ikke.

Råd og vejledning forbedrer normalt succesraten for rygeophør.

#### *Anvendelse af depotplastret i kombination med Nicorette medicinsk tyggegummi eller Nicorette inhalator*

Personer, som har øget rygetrang, eller hvor anvendelse af depotplaster alene er mislykket, kan bruge et hurtigt virkende nicotinpræparat som 2 mg tyggegummi eller inhalator sammen med depotplastret, hvilket kan hjælpe til hurtigere rygeophør.

#### *Indledende behandling*

Behandlingen bør indledes med 1 plaster a 15 mg/16 timer daglig sammen med enten 2 mg medicinsk tyggegummi eller inhalator. Plastret appliceres på et ubehåret, ulæderet hudområde og fjernes igen efter ca. 16 timer. Det anbefales, at plastret typisk appliceres om morgenen og fjernes igen ved sengetid. Sædvanligvis vil 5-6 stykker tyggegummi eller 4-5 dosisbeholdere være tilstrækkeligt. Der bør ikke bruges mere end 24 stykker medicinsk tyggegummi eller 12 dosisbeholdere om dagen. Denne fulde dosering bør bruges i 6-12 uger, hvorefter en gradvis afvænning fra produkterne bør påbegyndes.

#### *Afvænning*

Dette kan gøres på to måder. Man kan bruge plastre med en lavere styrke f.eks. 3-6 uger med 10 mg/16 timer efterfulgt af 3-6 uger med 5 mg/16 timer, hvor der bruges det samme antal 2 mg medicinsk tyggegummi / dosisbeholdere som i den indledende behandling, hvorefter antallet af 2 mg medicinsk tyggegummi / dosisbeholdere gradvist reduceres i løbet af 12 måneder. Alternativt kan brugen af plastret stoppes, og antallet af 2 mg medicinsk tyggegummi / dosisbeholdere reduceres gradvist i løbet af 12 måneder.

#### *Anvendelse af depotplaster i kombination med medicinsk tyggegummi 2 mg eller inhalator i tabelform*

<b>Tidsperiode</b>	<b>Depotplaster</b>	<b>Medicinsk tyggegummi 2 mg</b>	<b>Inhalator 10 mg</b>
De første 6-12 uger	1 plaster a 15 mg/16 timer daglig	Ad libitum 5-6 stykker om dagen anbefales	Ad libitum 4-5 dosisbeholdere om dagen anbefales
<i>Afvænning – alternativ 1</i>			
De næste 3-6 uger	1 plaster a 10 mg/16 timer daglig	Fortsæt brugen af medicinsk tyggegummi efter behov	Fortsæt brugen af inhalator efter behov

De efterfølgende 3-6 uger	1 plaster a 5 mg/16 timer daglig	Fortsæt brugen af medicinsk tyggegummi efter behov	Fortsæt brugen af inhalator efter behov
I løbet af 12 måneder		Gradvis afvænning fra medicinsk tyggegummi	Gradvis afvænning fra inhalator
<i>Afvænning – alternativ 2</i>			
I løbet af 12 måneder		Fortsæt med gradvis afvænning fra medicinsk tyggegummi	Fortsæt med gradvis afvænning fra inhalator

### **Ældre**

Ingen dosisjustering.

### **Børn**

Nicorette bør ikke anvendes til børn under 15 år pga. utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

### **Nedsat lever- og nyrefunktion**

Se pkt. 4.4.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for nicotin eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Afhængige rygere med nyligt hjerteinfarkt, ustabil eller forværret angina, inklusive Prinzmetals angina, alvorlige arytmier, ukontrolleret hypertension eller nylig apopleksi bør tilskyndes til rygestop ved hjælp af ikke-farmakologisk behandling (f.eks. rådgivning). Hvis dette mislykkes, kan behandling med Nicorette overvejes, men sikkerhedsdata for denne patientgruppe er begrænset, og behandlingen bør kun påbegyndes under nøje medicinsk kontrol.

Nicorette bør anvendes med forsigtighed hos patienter med:

- alvorlig hypertension, stabil angina pectoris, hjereteinsufficiens.
- cerebrovaskulær lidelse.
- okklusiv perifer arteriel sygdom.
- nylig koronar bypassoperation og angioplastik.
- diabetes mellitus, pga. øget subkutan absorption af insulin ved tobaksafvænning.
- ukontrolleret hypertyreose.
- fæokromocytom.
- moderat til alvorligt nedsat leverfunktion.
- alvorligt nedsat nyrefunktion.
- aktivt ulcus duodeni eller ventriculi.

Nogle patienter vil fortsætte med Nicorette ud over den anbefalede behandlingsperiode. Den potentielle risiko ved langtidsbrug er dog langt mindre end risikoen ved igen at begynde at ryge.

Nicorette er potentielt hudirriterende og kan give kontaktallergi. Forsigtighed tilrådes ved håndtering af plastret, og især kontakt med øjne og næse bør undgås. Efter håndtering af plastret bør hænderne vaskes med vand alene, da sæbe kan øge absorptionen af nicotin.

Forsigtighed ved atopisk eller eksematøs dermatit. I tilfælde af alvorlig eller vedvarende lokalreaktion på applikationsstedet (f.eks. alvorlig erytem, pruritus eller ødem) eller udbredt hudreaktion (f.eks. urticaria eller udslæt) bør behandlingen seponeres.

Patienter, der udvikler kontaktdermatit, bør informeres om, at kraftige hudreaktioner kan komme ved anvendelse af andre nicotinholdige produkter eller rygning.

#### Særlige advarsler omkring børn

Nicotindoser, som en voksen ryger kan tolerere, kan forårsage forgiftningssymptomer eller være dødelig hos små børn.

Brugte plastre kan indeholde tilstrækkelige mængder nicotin til at være skadelige for børn. Patienter bør advares herom og informeres om at opbevare plastrene utilgængeligt for børn og smide de brugte plastre korrekt væk uden for børns rækkevidde.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Rygning (men ikke nicotin) er forbundet med en forøgelse i CYP1A2 aktiviteten. Efter rygeophør kan der forekomme en nedsat clearance af substrater for dette enzym. Dette kan føre til forhøjede plasmaniveauer af potentiel klinisk betydning for visse lægemidler med smalt terapeutisk vindue, f.eks. theophyllin, clozapin og ropinirol.

Plasmakoncentrationen af andre lægemidler, som delvist metaboliseres af CYP1A2, f.eks. flecainid, pentazosin, imipramin, olanzapin, clomipramin og fluvoxamin kan ligeledes øges ved rygeophør, selv om der savnes understøttende data, og den kliniske betydning er ukendt.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Rygning kan skade fostret/det nyfødte barn alvorligt og bør stoppes. Gravide eller ammende rygere bør informeres om kun at anvende Nicorette efter vejledning fra sundhedspersonale. Risikoen for fostret/det nyfødte barn ved at anvende Nicorette er ikke fuldstændigt kendt.

##### Graviditet

Gravide rygere bør altid rådes til at holde op med at ryge uden brug af nicotinsubstitutionsbehandling. Fordelen ved anvendelse af nicotinsubstitutionspræparater hos gravide, som ikke kan afstå fra at ryge uden at anvende substitutionsbehandling, vejer væsentligt tungere end risikoen ved fortsat rygning.

Nicotin passerer placenta og påvirker fostrets/det nyfødte barns hjertefrekvens og respiration.

Andre lægemiddelformer bør foretrækkes, da de sædvanligvis giver en lavere plasma-koncentration af nicotin end plastre. Plastre kan dog være at foretrække, hvis kvinden lider af kvalme under graviditeten.

##### Amning

Nicotin passerer over i modermælk i mængder, som kan påvirke barnet, selv ved terapeutiske doser. Nicorette bør derfor undgås under amning. Hvis dette ikke er muligt, må

risikoen ved behandling med Nicorette i ammeperioden afvejes over for risikoen ved fortsat rygning.

Opnås ikke et rygestop, bør en oral lægemiddelform foretrækkes frem for depotplastre.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Nicorette påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Nicorette kan forårsage bivirkninger, som svarer til dem, der er forbundet med optagelse af nicotin indgivet via andre administrationsveje. Bivirkningerne er hovedsagelig dosisafhængige.

Ca. 20% af patienterne kan forvente milde lokale hudreaktioner i løbet af de første uger af behandlingen.

Nogle symptomer, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og søvnforstyrrelser kan være relateret til rygeophøret (abstinenssymptomer).

En øget frekvens af after kan forekomme efter rygeophør. Årsagssammenhængen er ikke afklaret.

<b>Hjerte</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )	Palpitationer.  Atrieflimren.
<b>Nervesystemet</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Hovedpine. Svimmelhed.
<b>Mave-tarmkanalen</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Gastrointestinale gener, kvalme, opkastning.
<b>Hud og subkutant væv</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Urticaria.
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Kløe.  Erytem, hævelse.
<b>Immunsystemet</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Allergisk reaktion inklusive angioødem.
<b>Psykiske lidelser</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Søvnløshed.

Bivirkninger, som kan forekomme ved kombinationsbehandlingen (depotplastre og medicinsk tyggegummi eller depotplastre og inhalator) er kun forskellig fra hver behandling alene med hensyn til lokale bivirkninger associeret med formuleringerne. Bivirkningsfrekvenserne er sammenlignelige med dem, der er nævnt i produktresuméerne for de respektive produkter.

#### **4.9 Overdosering**

Overdreven brug af nicotin enten fra rygeafvænnings og/eller fra rygning kan forårsage symptomer på overdosering.

Effekten af indtagelse af plastre eller samtidig applicering af flere plastre kendes ikke. Ved tegn på overdosering skal plastret fjernes, og hudområdet skylles med vand. Sæbe bør ikke anvendes, da det kan øge nicotinabsorptionen. Nicotin vil diffundere til blodet i flere timer efter fjernelse af plastret pga. nicotindepotet i huden.

Nicotindoser, som kan tåles af voksne rygere under behandling, kan forårsage alvorlige forgiftningssymptomer hos mindreårige børn og kan få dødelig udgang.

##### Symptomer

Symptomer på overdosering er de samme som ved akut nicotinforgiftning dvs. kvalme, spytflåd, mavesmerter, diaré, svedudbrud, hovedpine, svimmelhed, høreforstyrrelser og svækkelse. Ved høje doser kan disse symptomer efterfølges af hypotension, symptomer fra hjertet i form af svag og uregelmæssig puls, takykardi og arytmier samt dyspnø, kredsløbsskollaps og krampeanfald.

##### Behandling

Symptomatisk. Aktivt kul og ventrikelskylling så hurtigt som muligt (inden for 1 time efter indtagelse) bør overvejes.

#### **4.10 Udlevering**

HF

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

N 07 BA 01 - midler mod nicotinafhængighed.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Efter daglig anvendelse i en længere periode fører pludselig ophør af tobaksprodukter til 4 eller flere af følgende karakteristiske abstinenssymptomer: dysfori eller nedsat sindsstemning; søvnløshed; irritabilitet; frustration eller vrede; angst; koncentrationsvanskelighed; rastløshed eller utålmodighed; nedsat hjerterytme; og øget appetit eller vægtøgning. Nicotintrang, som er anerkendt som et klinisk relevant symptom, er ligeledes et vigtigt element i nicotinafvænnings.

Kliniske studier har vist at rygeafvænningsprodukter kan hjælpe rygere med at afholde sig fra rygning ved at erstatte nicotin fra tobaksrygning, og dermed mindske de fysiske abstinenser.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter applikation af plasteret på overarmen eller hoften optages ca. 95% af den frigivne nicotin i det systemiske kredsløb. Maksimal nicotin plasmakoncentration opnås efter ca. 5-10 timer. Med 15 mg/16 timer plasteret opnås maksimale plasmakoncentrationer på ca. 9-15 nanogram/ml.

De terapeutiske nicotinplasmakoncentrationer, d.v.s. koncentrationer, hvor rygetrangen dulmes, er individuelle, afhængige af patientens nicotinafhængighed.

Fordelingsvolumen efter i.v. administration af nicotin er 2-3 l/kg og halveringstiden ca. 2 timer. Den primære elimination sker i leveren og gennemsnitlig plasmaclearance er ca. 70 l/time. Der sker ingen signifikant metabolisme af nicotin i huden.

Der er identificeret mere end 20 nicotin-metabolitter, som alle menes at være mindre aktive end nicotin. Den primære metabolit i plasma, cotinin, har en halveringstid på 15-20 timer og koncentrationen er 10 gange større end for nicotin.

Plasmaproteinbinding af nicotin er <5%.

De primære metabolitter i urinen er cotinin (15% af dosis) og trans-3-hydroxycotinin (45% af dosis). Ca. 10% af nicotinen udskilles uomdannet i urinen, men op til 30% kan udskilles uomdannet i urinen ved høje flowrates og urin-pH under 5.

Nicotinkoncentrationen er ikke signifikant højere ved gentagne applikationer i forhold til efter en enkelt applikation. Nicotinplasmakoncentrationer afviger en anelse fra dosisproportionalitet for de 3 plaster-doser; stigningen i koncentration er mindre end forventet ved øget plasterstørrelse. Nicotinkinetikken er ens ved applikation på arm og hofte. Hvis 15 mg/16 timers plasteret sidder på i 24 timer i stedet for 16 timer, falder nicotinplasmaniveauet fra 7,2 til 5,6 nanogram/ml over de sidste 8 timer. De svagere styrker forventes at følge et lignende mønster ved proportionalt lavere plasmaniveauer.

### *Ældre:*

Der har været vist en mindre total clearance af nicotin hos raske ældre, hvilket dog ikke nødvendiggør dosisjustering.

*Farmakokinetiske egenskaber ved anvendelse af Nicorette, depotplastre i kombination med hhv. Nicorette, tyggegummi og Nicorette, inhalator.*

Ved anvendelse af 15 mg/16 timer Nicorette, depotplastre i kombination med hhv. 2 mg Nicorette, tyggegummi og 10 mg Nicorette, inhalator vil nicotinplasmaniveauet afhænge af antallet af tyggede stykker tyggegummi eller af brugte dosisbeholdere til inhalation samt af doseringsintervallet.

*Anvendelse af Nicorette, depotplastre i kombination med Nicorette, tyggegummi*

Kombinationen af 15 mg/16 timer depotplastre og 24 stykker 2 mg tyggegummi, dvs. 1 depotplaster + 24 stykker tyggegummi pr 16 timer resulterede i maksimale plasmaniveauer på ca. 39 ng/ml. En simulering af plasmakoncentrationer viser, at hvis et depotplaster 15 mg/16 timer appliceres om morgenen og 5-6 stykker 2 mg tyggegummi fordeles jævnt over dagtimerne i henhold til den anbefalede dosering, så nås et maksimalt plasmaniveau på ca. 19-20 ng/ml.

Simuleringen er baseret på nicotin farmakokinetikken for den separate brug af hhv. 15 mg/16 timer depotplastre og 2 mg tyggegummi.

*Anvendelse af Nicorette, depotplastre i kombination med Nicorette, inhalator*

Kombinationen af 15 mg/16 timer depotplastre og 16 stk. 10 mg dosisbeholdere til inhalation, dvs. 1 depotplaster + 16 dosisbeholdere til inhalation pr 16 timer resulterede i maksimale plasmaniveauer på ca. 41 ng/ml. En simulering af plasmakoncentrationer viser, at hvis et 15 mg/16 timer depotplaster appliceres om morgenen og 4-5 stk. 10 mg dosisbeholdere til inhalation fordeles jævnt over dagtimerne i henhold til den anbefalede dosering, så nås et maksimalt plasmaniveau på ca. 17-19 ng/ml. Simuleringen er baseret på nicotin farmakokinetikken for den separate brug af hhv. 15 mg/16 timer depotplastre og 10 mg Nicorette, inhalator.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen prækliniske sikkerhedsdata for Nicorette, depotplastre.

Der foreligger intet klart bevis for at nicotin skulle være genotoksisk eller mutagent. Den velanerkendte carcinogenicitet af tobaksrygning skyldes hovedsagelig stoffer som opstår i forbindelse med pyrolysen af tobak. Dette sker ikke i Nicorette, depotplastre.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Backing film (polyester); nonwoven polyester; polybuten; polyisobutylene (low mw og medium mw); silicone; siliceret polyester (release liner).

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminiumsfolie.

7, 14 eller 28 plastre pr. pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

McNeil Denmark ApS

Bregnerødvej 133

3460 Birkerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg/16 timer: 14637  
10 mg/16 timer: 14638  
15 mg/16 timer: 14639

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. marts 1984

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. juni 2007