

1. Bezeichnung des Arzneimittels

nikofrenon® 10;
17,5 mg; transdermales Pflaster
nikofrenon® 20;
35 mg; transdermales Pflaster
nikofrenon® 30;
52,5 mg; transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

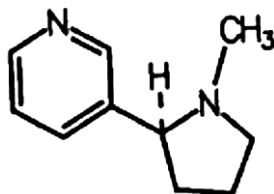
Wirkstoff: Nicotin

nikofrenon® 10:
1 transdermales Pflaster enthält 17,5 mg Nicotin.
Durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut 7 mg/24 Stunden.

nikofrenon® 20:
1 transdermales Pflaster enthält 35 mg Nicotin.
Durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut 14 mg/24 Stunden.

nikofrenon® 30:
1 transdermales Pflaster enthält 52,5 mg Nicotin.
Durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut 21 mg/24 Stunden.

Die Wirksubstanz hat folgende Strukturformel:



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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Unterstützung bei der Raucherentwöhnung unter ärztlicher Betreuung oder im Rahmen von Raucherentwöhnungsprogrammen.

Mit Beginn und während der Behandlung mit nikofrenon® 10,- 20,- 30 ist **das Rauchen vollständig einzustellen** sowie auch jede weitere Nicotinzufuhr (z. B. Nicotin-Kaugummi) zu vermeiden, da es ansonsten vermehrt zu unerwünschten Wirkungen kommen kann. Unter anderem können schwere Herz-Kreislauf-Reaktionen bis hin zum Herzinfarkt auftreten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Beginn der Behandlung mit nikofrenon® muss das Rauchen vollständig eingestellt werden.

Die nikofrenon®-transdermalen Pflaster stehen in drei Dosisstärken zur Verfügung (nikofrenon® 10,- 20,- 30). Im Allgemeinen ist nikofrenon® 20 für Raucher mit einem Zigarettenkonsum bis zu 20 Zigaretten täg-

lich ausreichend. nikofrenon® 30 ist für Raucher mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 20 Zigaretten täglich vorgesehen. Entsprechend dem bisherigen Zigarettenkonsum soll die Behandlung mit nikofrenon® 20 oder nikofrenon® 30 begonnen und dann stufenweise reduziert werden.

Mindestens eine Woche soll ein Pflastergröße beibehalten werden, ehe auf die nächstkleinere Größe gewechselt wird. Für eine Verringerung des Nicotinersatzes gegen Ende der Behandlung ist nikofrenon® 10 geeignet.

Soweit nicht anders verordnet, soll täglich ein transdermales Pflaster nikofrenon® aufgeklebt und 24 Stunden auf der Haut belassen werden.

Durch die Wahl des transdermalen Pflasters kann die Dosierung je nach individueller Reaktion angepasst werden; sie kann beibehalten oder – falls Entzugssymptome auftreten – erhöht werden.

nikofrenon® 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.

Eine Dosierungsanpassung kann nicht durch Zerschneiden eines transdermalen Pflasters erreicht werden.

Art und Dauer der Anwendung

Jedes nikofrenon®-transdermale Pflaster ist einzeln versiegelt. Der Beutel wird an der Einkerbung eingerissen und das transdermale Pflaster entnommen. 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 Hautstelle (keine Lotion, Alkohol oder Salbenreste usw.) 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.

Die gleiche Hautstelle sollte erst einige Tage später erneut benutzt werden.

Die Entwöhnung erfolgt schrittweise.

Bei Rauchern, die bisher mehr als 20 Zigaretten pro Tag konsumierten, wird für zunächst 4 Wochen nikofrenon® 30 appliziert, nachfolgend für 4 Wochen nikofrenon® 20 und ausklingend für 3–4 Wochen nikofrenon® 10.

Bei einem bisherigen Konsum unter 20 Zigaretten pro Tag wird für bis zu 8 Wochen nikofrenon® 20 appliziert, dann 3–4 Wochen nikofrenon® 10.

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 transdermale Pflaster nikofrenon® pro Tag liegen keine Untersuchungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

nikofrenon® ist absolut kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber

Nicotin oder einem Bestandteil des transdermalen Pflasters, systemischen Hauterkrankungen, instabiler oder sich verschlechternder Angina pectoris, Status unmittelbar nach Myokardinfarkt, schweren Arrhythmien, vor kurzem aufgetretenen Schlaganfall.

nikofrenon® ist während der Stillzeit kontraindiziert. Kinder dürfen mit nikofrenon® nicht behandelt werden.

Ebenso dürfen Nichtraucher und Gelegenheitsraucher nikofrenon® nicht anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Stabile Angina pectoris, älterer Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Hypertonie, Myokardinsuffizienz, Nieren- und Leberinsuffizienz, Hyperthyreoidismus, Diabetes mellitus, Vasospasmen, Phäochromozytom sowie Gastritis und akute Magen- und Darm-Ulcera.

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.

Über die Anwendung von nikofrenon® bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Über die Anwendung von nikofrenon® bei Rauchern über 65 Jahren liegen nur beschränkte Erfahrungen vor, jedoch scheint die Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe unproblematisch zu sein.

Missbrauch und Abhängigkeit

nikofrenon® wird als Hilfsmittel zur Raucherentwöhnung verwendet, um die Entzugssymptome zu mindern. Transdermal zugeführtes Nicotin hat aus folgenden Gründen wahrscheinlich ein sehr geringes Missbrauchspotential: Es hat einen langsamen Wirkungseintritt, es kommt nur zu geringen Fluktuationen des Blutspiegels, es kann keine hohen Nicotinkonzentrationen im Blut verursachen, und die Anwendung findet selten (d. h. einmal täglich) statt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Informationen über Wechselwirkungen zwischen nikofrenon® 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 beschleunigt werden: Coffein, Theophyllin, Paracetamol, Phenazon, Phenylbutazon, Pentazocin, Lidocain, Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, Warfarin, Estrogen und Vitamin B12.

Beim Aufgeben des Rauchens ist damit zu rechnen, dass der bis dahin beschleunigte

Metabolismus dieser Arzneimittel verlangsam, d. h. normalisiert wird. Bei unveränderter Dosierung der Präparate resultiert eine Zunahme der Blutkonzentration.

Bei der Verordnung von nikofrenon® 10,- 20,- 30 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 Ulcusbehandlung 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 zirkulierenden Katecholamine notwendig sein für:
Sympathomimetika wie Isoprenalin, Salbutamol.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Rauchen kann dem Fötus und dem Säugling schweren Schaden zufügen und sollte beendet werden. Schwangeren Raucherinnen ist eine Raucherentwöhnung ohne Unterstützung von nicotinhaltingen Arzneimitteln zu empfehlen. Der Einsatz von nikofrenon® sollte nach Rücksprache mit dem Arzt nur dann erwogen werden, wenn die Gefahr des Weiterrauchens besteht. In diesem Fall sind die Risiken des Weiterrauchens (möglicherweise höhere Nicotinplasmaspiegel, schädliche Substanzen aus dem Tabakrauch) gegen das Risiko der Nicotinsubstitution abzuwägen. Die Risiken für den Fötus bei der Verwendung von nikofrenon® sind nicht vollständig bekannt. Der Nutzen einer durch nicotinhaltinge Arzneimittel unterstützten Raucherentwöhnung bei schwangeren Raucherinnen, die ohne eine solche Therapie nicht auf das Rauchen verzichten können, erscheint das mit fortgesetztem Rauchen verbundene Risiko zu überwiegen.

Stillzeit

Nicotin geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung von nikofrenon® in therapeutischen Dosierungen können Nicotinspiegel in der Muttermilch erreicht werden, die eine Wirkung auf das Kind ausüben. Sollte eine

Nicotinsubstitution mit nikofrenon® während der Stillzeit erforderlich sein, ist der Säugling auf Flaschnahrung umzustellen.

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

Nicht zutreffend.

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 nikofrenon® ähnliche Nicotin-Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit, Zunahme der Herzschlagfolge, vorübergehende leichte Hypertonie) auftreten, wie sie beim Rauchen zu beobachten sind. Allerdings kann man davon ausgehen, dass diese Nebenwirkungen unter der Behandlung mit nikofrenon® 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen von nikofrenon® sind Hautreaktionen an der Applikationsstelle, die mit Erythemen oder Pruritus, aber auch mit Ödemen, brennendem Gefühl, Blasenbildung, Exanthenen und Zwicken an der Applikationsstelle einhergehen. Die meisten dieser beobachteten 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.

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.

Bei einigen Patienten trat bei der Verwendung von nikofrenon® eine Kontaktsensibilisierung auf. Bei diesen Patienten kann es bei weiterer Verwendung von nicotinhaltingen Produkten oder beim Weiterrauchen zu allergischen Reaktionen kommen.

In Einzelfällen wurde nach Anwendung von nikofrenon® über Urtikaria, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem) sowie Dyspnoe berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich traten bei Anwendung von nikofrenon® Übelkeit, Bauchschmerzen,

Dyspepsie, Obstipation, Diarrhoe und Erbrechen auf.

Bei einigen Patienten wurden Mundtrockenheit, Flatulenz, Gingivitis, Dysphagie, abnormer Stuhl und Ulcus ventriculi beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig traten bei Anwendung von nikofrenon® Kopfschmerzen auf.

Gelegentlich wurden Schlaflosigkeit, Schwindel, motorische Störungen, abnorme Träume, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und Müdigkeit beobachtet.

Bei einigen Patienten wurden Geschmacksanomalien, Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Zuckungen, Verwirrung, Agitation und Migräne beobachtet.

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

Gelegentlich traten bei Anwendung von nikofrenon® Blutdruckveränderungen auf. Bei einigen Patienten wurden Hitzewallungen, Extrasystolen, Hypertonie und Palpitationen beobachtet.

Weitere Nebenwirkungen

Häufig traten bei Anwendung von nikofrenon® erkältungs- und grippeartige Anzeichen auf.

Gelegentlich wurden Muskelschmerzen, Husten sowie Schmerzen im Thorax beobachtet.

Bei einigen Patienten wurden Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Sehstörungen, Schilddrüsenstörung, schmerzhafte Lymphknoten, Zystitiden, Wadenkrämpfe, Akne sowie ein vermehrtes Schwitzen beobachtet.

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 der Intoxikation

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten Nicotinvergiftung.

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 transdermalen 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 von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss nikofrenon® sofort entfernt werden. 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 Nicotinvergiftung, empfohlen:

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Tabakentwöhnungsmittel

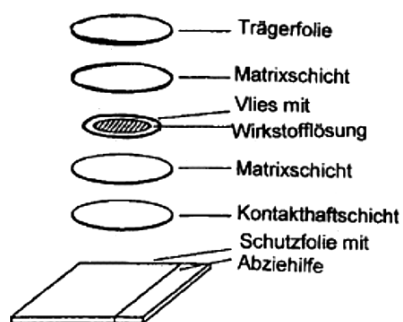
ATC-Code: N07BA01

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 nikofrenon® mehr S(-)-Nicotin als tatsächlich im Verlauf von 24 Stunden abgegeben wird. Die Menge S(-)-Nicotin, die aus nikofrenon® 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:



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 abstinente 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 nikofrenon® 20 Rauchern appliziert, die über Nacht abstinente 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 nikofrenon® mit oder ohne Unterstützung in der Gruppe in den ersten Wochen oder Monaten nach Aufgabe des Rauchens die Chancen, erfolgreich abstinente 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 nikofrenon® 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 nikofrenon® (30 cm²) entfernt wurde. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) über 24 Stunden variiert je nach der von nikofrenon® abgegebenen Nicotinmenge, die ihrerseits von der Pflastergröße abhängt. Insgesamt werden aus den transdermalen Pflastern rund 43 % des Nicotingehaltes über 24 Stunden freigesetzt. Für ein nikofrenon® 30-transdermales 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 nikofrenon® (20 cm²) und zwischen 10,3 ng/ml und 17,7 ng/ml bei Verwendung von nikofrenon® (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 nikofrenon® 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 nikofrenon® 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 in einer Zigarre enthaltenen Nicotinmenge. Bei Kindern wurden nach oraler Aufnahme von Tabakprodukten Erbrechen, Erregtheit, Nausea, Diarrhoe, 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.

Reproduktionstoxizität des Nicotins

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an mehreren Tierspezies gaben bei Ratten beiderlei Geschlechts Hinweise auf fertilitätsbeeinträchtigende Effekte. Neben embryo- und fetotoxischen Effekten (Wachstumsverzögerungen) bei mehreren Tierarten, traten bei Mäusen Missbildungen an den Extremitäten und erhöhte Embryoletalität auf. Nicotin passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

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 nikofrenon®

Bei der transdermalen Applikation von Arzneistoffen ist zwischen der Hautverträglichkeit des Wirkstoffes (hier Nicotin) und derje-

nigen des Trägersystems per se zu unterscheiden.

Nicotin

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an der Haut von Meerschweinchen traten keine kontaktallergischen Reaktionen auf. Nicotin als freie Base, wie sie in nikofrenon® 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

nikofrenon® 10/20/30:

Acrylat/Vinylacetat/Methacrylat-Copolymer; Glyceroltrifettsäureester; Methacrylat-Copolymer; Pegoterat, aluminiumbeschichtet; Viskose/Baumwoll-Vlies.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

nikofrenon® 10/20/30 soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Kindersicherheitshinweis:

Nicotin ist eine hochtoxische Substanz. Auch in einer Dosierung, die für Erwachsene während der Behandlung mit nikofrenon® durchaus verträglich ist, kann Nicotin bei kleinen Kindern zu schweren Vergiftungserscheinungen führen, d. h. das spielerische Aufkleben von nikofrenon® kann, wenn es nicht rechtzeitig bemerkt wird, für Kinder tödlich sein. Deshalb muss nikofrenon® jederzeit für Kinder unerschwingbar aufbewahrt werden. Da die transdermalen Pflaster auch nach Gebrauch noch Nicotin enthalten, müssen sie so beseitigt werden, dass sie unter keinen Umständen in die Hand eines Kindes gelangen können.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP à 7 transdermale Pflaster
OP à 14 transdermale Pflaster
OP à 28 transdermale Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstr. 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01*
Telefax: 0180 2 1234-02*
E-Mail: info@carinopharm.de

* 0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; Mobilfunkhöchstpreis: 0,42 € pro Minute

8. Zulassungsnummer

nikofrenon® 10: 15637.00.00
nikofrenon® 20: 15637.01.00
nikofrenon® 30: 15637.02.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

nikofrenon® 10: 05.12.2000
nikofrenon® 20: 05.12.2000
nikofrenon® 30: 05.12.2000

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt