

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 11-4821/11-4822 разрешение за употреба № 11-4823/18.02.02	
616/18.12.01	<i>[Signature]</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование

Nicotinell TTS 10, Nicotinell TTS 20, Nicotinell TTS 30

2. Количествен и качествен състав

Химично наименование и номенклатура на биоактивните съставки и ексипиентите:

S(-)-[3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine]=S(-)-nicotine. S(-)-Nicotine е фармакологично най-активната форма на никотина, основният алкалоид в тютюна.

3. Лекарствена форма

трансдермални пластири

Nicotinell TTS е кръгла, плоска, матричен тип трансдермална терапевтична система, създадена за продължително освобождаване на S(-)-Nicotine чрез поставяне върху интактна кожна повърхност [1]. S(-)-Nicotine прониква през кожата чрез дифузия и така се постига директна бионаличност в системното кръвообращение.

Съществуват 3 системи, показани в следната таблица:

	Nicotinell TTS 10 cm ²	Nicotinell TTS 20 cm ²	Nicotinell TTS 30 cm ²
Съдържание на S(-)-Nicotine (mg)	17.5	35.0	52.5
Лекарствена контактна повърхност (cm ²)	10	20	30
Принтирани кодове върху покривното фолио	CWC	FEF	EME

За да се осигури постоянна концентрация на съставките за дифузия, Nicotinell TTS съдържа повече S(-)-Nicotine, отколкото се доставя за 24 часа. Nicotinell TTS освобождава S(-)-Nicotine приблизително 0.7 mg/cm²/24 часа, а всеки трансдермален пластир Nicotinell TTS 10 ≈ 7 mg/24 часа, Nicotinell TTS 20 ≈ 14 mg/24 часа, Nicotinell TTS 30 ≈ 21 mg/24 часа. Ето защо получената средна дневна доза се определя преди всичко от големината на контактната повърхност на системата.

Следната схема представя структурата на Nicotinell TTS.

Покривно фолио Възглавничка Лекарствен разтвор Залепващ слой Матрикс Освобождаващ слой Предварително свързване



4. Клинични данни

4.1. Показания

Симптоматично лечение на никотинова зависимост, като помощно средство при спиране на тютюнопушенето.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Потребителите трябва да спрат напълно да пушат по време на лечението с Nicotinell TTS.

Препоръчва се тези, които пушат повече от 20 цигари дневно, да започнат лечението с Nicotinell TTS 30 cm² веднъж дневно, поставен върху неокосмена кожа на тялото или предмишницата. Тези, които пушат под 20 цигари дневно, трябва да започнат с Nicotinell TTS 20 cm². Размерите 30, 20 и 10 cm² са предвидени, за да се постигне постепенно отказване от никотиновото заместване, като се използват терапевтични периоди от 3-4 седмици. Размерът може да се адаптира към индивидуалния отговор, като дозата се поддържа или увеличава, ако не се постига въздържание или се проявяват симптоми на никотинов глад.

Дозировката не може да се адаптира чрез срязване на трансдермалната система.

Не са правени проучвания при продължителност на лечението над 3 месеца и дози над 30 cm².

Системата Nicotinell TTS е в устайчива за деца опаковка. Пликчето трябва да се среже по пунктираната линия, за да се улесни изваждането на системата. След отстраняването на защитното фолио системата трябва веднага да се залепи на неокосмена, чиста и суха кожна повърхност на тялото или предмишницата. Лепенката трябва да се притиска на избраното място 10-20 секунди с дланта на ръката. Всеки ден трябва да се използва различно място за апликация. Същото място може да се използва отново след няколко дни.

Не са установени ефикасността и безопасността при лица под 18-годишна възраст.

Опитът в употребата на Nicotinell TTS при лица над 65-годишна възраст е ограничен. Nicotinell TTS не показва никакви особени проблеми в тази възрастова група.

Лекарствена злоупотреба и зависимост

Nicotinell TTS се използва като помощно средство при отказване от тютюнопушене като заместител на съдържащия се в тютюна никотин. Трансдермалният никотин има много малък потенциал за злоупотреба поради бавното си начало на действие, ниската флукуация на кръвните нива, неспособността да предизвика висока плазмена концентрация на никотин и рядката употреба (веднъж дневно). Освен това в терапевтичната схема се предвижда постепенно намаляване на приема на Nicotinell TTS, така че рискът от зависимост след края на терапията е минимален. Ефектът от рязкото спиране на Nicotinell TTS е подобен на ефекта от рязкото спиране на цигарите при аналогична никотинова концентрация. Пациентите трябва да се окуражават да намаляват постепенно дозата в хода на терапията.

4.3. Противопоказания

Nicotinell TTS не трябва да се използва от непущачи, деца или непристрастени пушачи (виж Предупреждения). Nicotinell TTS е противопоказан при бременни и кърмещи жени (виж Предупреждения). Бременност и кърмене).



Други противопоказания са остър инфаркт на миокарда, нестабилна или влошаваща се angina pectoris, тежка сърдечна аритмия, наскоро прекаран цереброваскуларен инцидент, кожно заболяване, което може да усложни ползването на лепенките, както и известна свръхчувствителност към никотин или някоя от съставките на системата.

4.4. Специални предупреждения за употреба и предпазни мерки

Никотинът е токсично вещество и дори милиграми от него са потенциално фатални при бърза абсорбция. Лечението с Nicotinell TTS трябва да се спре, ако се появят симптоми на предозиране. Леката интоксикация предизвиква гадене, повръщане, болки в корема, диария, главоболие, потене и преbledняване (виж Предозиране).

Дози никотин, които се понасят добре от възрастни пушачи по време на лечението, могат да се окажат фатални за малки деца. Преди и след употреба Nicotinell TTS съдържа значително количество никотин. Пациентите трябва да знаят, че системите не трябва да се оставят на места, достъпни за деца. С повишено внимание трябва да се манипулира както с новите, така и с използваните системи, така че по никакъв начин да не попаднат в ръцете на деца.

Предпазни мерки

Пациентите трябва да се стимулират да спрат напълно пушенето по време на употребата на Nicotinell TTS.

Пациентите трябва да се предупредят, че ако продължават да пушат по време на лечението с Nicotinell TTS, рискът от странични реакции, включително сърдечно-съдови, значително се увеличава.

Предвид на фармакологичните ефекти на S-(-)-Nicotine и на все още недостатъчните наблюдения Nicotinell TTS може да се използва при изброените по-долу заболявания само при внимателна преценка на рисковете и ползите:

- хипертония;
- стабилна ангина пекторис;
- цереброваскуларна болест;
- оклузивна периферна артериална болест;
- сърдечна недостатъчност;
- хипертиреозидизъм;
- захарен диабет;
- бъбречна или чернодробна недостатъчност;
- пептична язва.

Болни с тези заболявания следва да се насърчат да спрат пушенето по възможност без Nicotinell TTS. Само ако това се окаже невъзможно, може да се обсъжда употребата на Nicotinell TTS. Като цяло се счита, че рискът, свързан с употребата на Nicotinell TTS, винаги е много по-малък от този, свързан с продължаване на тютюнопушенето.

В случай на тежки персистиращи кожни реакции се препоръчва прекъсване на лечението. Алергични реакции: съобщава се за контактна сензибилизация при няколко пациенти, използвали трансдермални системи никотин в процеса на клиничните проучвания. Пациенти, които развият



кожна сензибилизация, трябва да се предупредят, че могат да получат по-тежки странични реакции от други продукти, съдържащи никотин, и при пушене.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не съществува информация за взаимодействия между Nicotinell TTS и други лекарства.

Спирането на пушенето със или без Nicotinell TTS може да промени индивидуалния отговор към едновременно лечение с други препарати и да наложи корекция на дозировката. Счита се, че пушенето ускорява метаболизма чрез индукция на ензимните системи, което понижава кръвните нива на лекарства като антипирин, кофеин, естрогени, десметилдиазепам, имипрамин, лидокаин, оксазепам, пентазоцин, фенацетин, теофилин и варфарин. Следователно спирането на тютюнопушенето може да доведе до увеличение на концентрацията на тези лекарства.

Други съобщавани ефекти на тютюнопушенето включват редуцирана аналгетична ефикасност на пропоксифен, редуциран диуретичен отговор на фуросемид и променен фармакологичен отговор към пропранолол, както и променени нива на H_2 -антагонистите, използвани за лечение на язвена болест.

И пушенето, и никотинът могат да увеличат нивата на циркулиращите в кръвообращението кортизол и катехоламини. Може да се наложи дозировките на нифедипина, адренергичните агонисти или адреноблокери да се коригират.

4.6. Бременност и кърмене

Пушенето има нежелани ефекти при бременни жени, а никотинът сам по себе си има нежелани ефекти при бременни животни. Този продукт е противопоказан при бременни жени (виж Противопоказания).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато Nicotinell TTS се използва според препоръките, рискът при шофиране и работа с машини е минимален.

4.8. Нежелани реакции

По принцип Nicotinell TTS може да предизвика нежелани реакции, подобни на тези, свързани с пушенето. Тъй като максималните плазмени концентрации, предизвикани от Nicotinell TTS, са по-ниски и варират по-малко от тези при пушене, свързаните с никотин нежелани реакции по време на лечението с Nicotinell TTS се очаква да са по-слабо изразени в сравнение с тези при тютюнопушенето.

Някои от изброените по-долу симптоми е трудно да се разграничат от обичайните симптоми при отказване, когато се прави сравнение с плацебо. Използваното плацебо съдържа около 13% от количеството никотин в Nicotinell TTS, за да се имитират цветът и мирисът за целите на сляпото проучване.

Основният нежелан ефект на Nicotinell TTS са кожните зачервявания. Те са довели до преждевременно спиране на терапията при 6% от участниците в клиничните проучвания. Кожните реакции включват еритем и пруритус на мястото на лепенката. Отбелязани са също оток, парене, обрив, зачервяване и бодели на мястото на апликацията. По-голямата част от тези реакции са били леки. Повечето от кожните реакции преминават в рамките на 48 часа, но при по-тежките случаи



еритемът и инфилтрацията продължават до 1-3 седмици. Проявата на сериозни кожни реакции започва между 3-ата и 8-ата седмица от началото на лечението. В изолирани случаи кожните реакции се разширяват извън мястото на апликацията. Съобщено е за изолирани случаи на уртикария, ангионевротичен оток и диспнеа.

Следните нежелани реакции/симптоми на отказване са най-често съобщавани при три двойно слепи клинични проучвания независимо от каузалната връзка с изследваното лекарство.

	Nicotinell TTS n=401	Placebo n=391
Реакция на мястото на апликацията	34.9%	17.6%
Главоболие	29.7%	29.2%
Симптоми, подобни на настинка	12.0%	8.4%
Дисменорея	6.6%**	8.8%**
Безсъние	6.5%	5.4%
Гадене	6.2%	4.6%
Мигалгия	6.0%	4.1%
Световъртеж	6.0%	5.9%
**% от жените		

Съобщени са следните нежелани ефекти, независимо от каузалната връзка с лечението с Nicotinell TTS и с честота <6%:

Реакции $\geq 2\%$, и по-чести от плацебо (с поне 0.5%)

Коремна болка, диспепсия, алергия, двигателна дисфункция, кашлица, необичайни сънища, артрит.

Реакции $\geq 2\%$, и подобни или по-редки от плацебо

Възбуда, емоционална лабилност, раздразнителност, запек, диария, зъбобол, артралгия, болки в гърба, фарингит, ринит, синусит, симптоматика на горните дихателни пътища.

Реакции между 1 и 2%

Сънливост, нарушена концентрация, повръщане, болки в гърдите, умора, болка, промени в кръвното налягане, бронхит, обрив, херпетичен обрив, болка в ухото.

Реакции $\leq 1\%$ *

Топли вълни, локален оток, нарастване на телото, екстрасистоли, хипертония, палпитации, стомашна язва, сухота в устата, флатуленция, гингивит, дисфагия, абнормни изпражнения, нарушения във функцията на щитовидната жлеза, поява на лимфни възли, вкусови смущения, промени в зрението, диспнеа, цистит, парестезии, нарушения в паметта, треперене, объркване, възбуда, увеличен апетит, мускулни крампи на краката, мигрена, сърбеж, увеличено потене, уртикария, акне.

*Включени са само реакции, които според изследователя могат да са свързани с лечението с Nicotinell TTS и с честота <1% независимо от връзката с изследваното лекарство.

Подобен профил е наблюдаван и при предишни клинични проучвания.

4.9. Предозиране



Токсичността на никотина не може да се сравнява директно с тази на цигарите, защото тютюневият дим съдържа и други вредни вещества (например въглероден окис и катран). Хроничните пушачи могат да понесат дози, които са по-токсични при непушачи, вследствие на привикването.

Апликацията на няколко Nicotinell TTS лепенки може да предизвика остро предозиране. Побавната абсорбция при транскутанно приложение благоприятства развитието на толерантност към токсичните ефекти.

Не се очаква бърза системна наличност на Nicotinell TTS при дъвчане или гълтане поради бавното освобождаване от лепенката и first pass метаболизма.

Острата летална доза при възрастни непушачи е приблизително 60 mg.

Поведение

Ако пациентът покаже признаци на предозиране, лепенката трябва да се отстрани незабавно. Кожната повърхност трябва да се измие с вода и да се подсуши (да не се използва сапун). Кожата ще продължи да освобождава никотин в продължение на няколко часа вероятно поради образуване на никотиново депо.

Другите мерки при остро никотиново отравяне включват асистирано дишане при респираторна парализа, поддържане на нормална телесна температура и лечение на хипотензията и кардиоваскуларния колапс.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамика

S-(-)-Nicotine въздейства предимно на холинергичните рецептори от никотинов тип в периферната и централната нервна система. За голяма част от ефектите ниските дози S-(-)-Nicotine имат стимулиращо действие, а високите дози - потискащо.

Интермитентното прилагане на S-(-)-Nicotine въздейства на неврохормоналните пътища и предизвиква освобождаване на ацетилхолин, норадреналин, допамин, серотонин, вазопресин, бета-ендорфин, растежен хормон, кортизол и АКТХ. Тези неврорегулатори могат да са причина за съобщаваните поведенчески и субективни ефекти на тютюнопушенето. Установява се подобряване на някои параметри, като скоростта на писане на машина, след прилагане на никотин при пушачи, които не са пушили в продължение на едно денонощие.

Въздействието на никотина при човека е комплексно в зависимост от дозата, скоростта на приемане, превалиращия автономен тонус, индивидуалните особености (толерантност) и предишната експозиция.

Влиянието на S-(-)-Nicotine върху сърдечно-съдовата система се дължи на стимулиране на централната и периферната симпатикова нервна система. Например при концентрации, които се достигат при тютюнопушене, никотинът предизвиква ускоряване на сърдечния ритъм, повишаване на систолното и диастолното налягане и кожна вазоконстрикция.

Бързо се развива частична или пълна толерантност към някои ефекти на никотина: втората апликация след 60 до 120 минути предизвиква по-малко ускорение на пулса и субективни ефекти независимо от по-високата венозна концентрация на никотина. Когато втората апликация се прилага повече от 210 мин след първата, отговорът е като при начална апликация.



Приложението на Nicotinell TTS 20 cm² при пушачи, които не са пушили през нощта, предизвиква леко увеличение на сърдечната честота (до 6 удара в минута) и на систолното налягане и намаляване на ударния обем. Промените в сърдечната честота и ударния обем продължават да са налице и на 10-ия ден след повтарящи се апликации, което доказва, че не се развива пълна толерантност към никотина. Ефектите са с по-малка амплитуда от тези при тютюнопушене, докато промените в кожната температура и кръвотока са съизмерими с тези при плацебо.

По време на двойно слепите плацебо-контролирани проучвания подмяната на никотина с Nicotinell TTS през първите няколко седмици и месеци след спиране на тютюнопушенето увеличава шансовете за успешно въздържание със или без поддържаща група. Също така се наблюдава и силна тенденция към намаляване на симптомите на абстиненция.

5.2. Фармакокинетика

Никотинът лесно се абсорбира през кожата в системното кръвообращение. Абсорбционният профил след единична апликация на Nicotinell TTS при здрави абстинентни пушачи (лица, преминаващи терапевтичен курс с трансдермални системи за спиране на тютюнопушенето) показва първоначално забавяне 1-2 часа, последвано от постоянно покачване на никотиновите нива в плазмата, като плато се достига в рамките на 8-10 часа след апликацията.

След отстраняване на системата плазмената концентрация спада по-бавно, отколкото следва да се предполага предвид на двучасовия период на полуелиминация от серума на това лекарство след интравенозна инфузия. Около 10% от количеството никотин, достигнало системното кръвообращение, се доставя от кожата след отстраняването на лепенката Nicotinell TTS 30 cm². Площта под кривата на промяна на плазмената концентрация във времето (AUC 0-24h) се променя пропорционално в зависимост от дозата, доставяна от Nicotinell TTS, която от своя страна зависи от размера на лепенката.

В сравнение с i.v. инфузия 76.8% от никотина, освободен от Nicotinell TTS, са системно налични. При повтарящи се апликации на 20 и 30 cm² Nicotinell TTS средните минимални и максимални плазмени концентрации при steady state са 7.1 и 12.0 ng/ml за 20 cm² лепенка и 10.3 и 17.7 ng/ml за 30 cm² лепенки. Тези плазмени концентрации са в границите, наблюдавани при умерено тютюнопушене.

Анализите на остатъчното лекарствено съдържание в системите, носени 24 часа, показва, че общото лекарствено освобождаване в циркулацията варира с фактор 2 между индивидите. Независимо от това обаче интраиндивидуалната вариабилност на доставеното количество никотин е малка, което показва високите нива на постоянство във функционирането на системата при еднократно приложение за 24 часа на Nicotinell TTS.

S-(-)-Nicotine има широк обем на разпределение в тялото — приблизително 180 l. Той преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентата и се открива в кърмата. Степента на свързване с плазмените белтъци е пренебрежима, едва 5%. Тоталният плазмен клирънс на никотина варира между 0.92 и 2.43 l/min. Елиминира се предимно чрез чернодробния метаболизъм. Основните метаболити на никотина са cotinine и nicotine-1'-N-oxide.



Cotinine в голяма степен подлежи на допълнително метаболизиране. Част от метаболитите на никотина не са идентифицирани досега. Много малко количество никотин се елиминира в непроменен вид чрез бъбреците.

Съществува значителна индивидуална вариабилност в разпределението, метаболизма, бионаличността на никотина от цигари, капсули и никотинова дъвка.

Никой от основните метаболити не се счита за фармакологично активен. Бъбречната екскреция на непроменения никотин е рН-зависима, като при алкално рН е пренебрежима.

5.3. Проучвания за мутагенност и репродуктивна токсичност

Репродуктивна токсичност

Тератогенните проучвания с никотин върху няколко животински вида показват неспецифично забавяне на феталния растеж.

При мишки нероденото поколение на женските, третирани с никотин 25 mg/kg подкожно, отговарящо приблизително на 120 пъти повече от трансдермалната доза при хора, показва някои скелетни дефекти в периферните крайници. Хроничното подкожно приложение на 1.5 до 3 mg/kg при бременни плъхове предизвиква поведенчески отклонения в поколението.

При плъхове и зайци имплантацията на бластоцита в маточната лигавица може да се инхибира или забави до известна степен поради намаляването на синтеза на ДНК, предизвикано от никотина.

Като цяло няма ясни доказателства, че никотинът притежава някакъв тератогенен или дори инхибиращ ефект върху фертилитета при концентрациите, които се достигат при употребата на Nicotinell TTS.

Мутагенност

При E. coli тест-система никотинът индуцира увреждане на ДНК. При бактериалните тест-системи като цяло и при цитогенетичните опити с клетъчни култури на бозайници никотинът не показва никаква потенциална геннотоксична активност.

Канцерогенност

Като съставка на тютюневия дим, който съдържа потенциално канцерогенни вещества, никотинът се счита за коканцероген. Никотинът сам по себе си не показва канцерогенен потенциал върху лабораторни животни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Acrylate esters vinylacetate copolymers, fractionated coconut oil, methacrylic acid esters copolymers.

6.2. Срок на годност

2 години

6.3. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25 °C.



6.4. Данн за опаковката

Всяка опаковка съдържа:

Nicotinell TTS 10 -7 трансдермални пластира 10 см²

Nicotinell TTS 20 -7 трансдермални пластира 20 см²

Nicotinell TTS 30 -7 трансдермални пластира 30 см²

Безопасност при деца

Всяка система Nicotinell TTS е опакована в устойчиво за деца пликче поради следните причини:

Никотинът е силно токсично вещество. Дори дози никотин, които се понасят спокойно от възрастните по време на лечението с Nicotinell TTS, могат да се окажат фатални за дете, което си е поиграло с една лепенка, без да го забележат навреме. Ето защо Nicotinell TTS трябва да се пази далеч от достъпа на деца по всяко време. Лепенката продължава да съдържа никотин и след употребата ѝ. Веднага щом лепенката се отлепи от кожата, трябва да се сгъне на две с лепящата страна навътре и да се изхвърли най-внимателно, така че в никакъв случай да не може да попадне в детски ръце.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Consumer Health, 1260 Nyon, Switzerland

8. Дата на последна редакция

Май 1993 г.

