

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nicotinell 14 mg/24h, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique contient 35,0 mg de nicotine dans un timbre de 20 cm² et délivre 14 mg de nicotine par 24 heures

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Timbre matriciel, rond de couleur jaune ocre.

Timbre de 14 mg/24 heures : marqué FEF.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes du sevrage tabagique en cas de dépendance nicotinique dans le cadre de l'arrêt de la consommation de tabac.

Avis et supports professionnels améliorent les chances de succès à l'arrêt du tabac.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les patients devraient s'arrêter de fumer complètement durant le traitement avec ce médicament.

Les dispositifs transdermiques ne devraient pas être utilisés de manière concomitante avec d'autres formes pharmaceutiques de substituts nicotiniques comme les gommes à mâcher ou les comprimés à sucer sans avis médical.

Posologie

Les systèmes transdermiques Nicotinell sont disponibles sous trois dosages : 7mg/24h, 14mg/24h et 21mg/24h.

Adultes

Le degré de dépendance à la nicotine sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour ou par le test de Fagerström (voir notice) :

	Phase initiale: 3 à 4 semaines	Suivi de traitement : 3 à 4 semaines	Sevrage thérapeutique: 3 à 4 semaines
Score \geq 5 au test de Fagerström ou Fumeurs de 20 cigarettes ou plus par jour	Nicotinell 21 mg/24 h	Nicotinell 14 mg/24 h ou Nicotinell 21 mg/24 h*	Nicotinell 7 mg/24 h ou Nicotinell 14 mg/24 h puis Nicotinell 7 mg/24 h*
Score < 5 au test de Fagerström ou Fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour	Nicotinell 14 mg/24 h ou Augmentation à Nicotinell 21 mg/24 h*	Nicotinell 7 mg/24 h** ou Nicotinell 14 mg/24 h	Arrêt du traitement** ou Nicotinell 7 mg/24 h

*selon les résultats sur les symptômes de sevrage.

**en cas de résultats satisfaisants.

Le dosage du système transdermique devra être adapté à la réponse individuelle : augmentation de la dose si l'abstinence tabagique n'est pas complète ou si des symptômes de sevrage sont observés, diminution en cas de suspicion de surdosage.

La durée du traitement est d'environ 3 mois mais peut varier en fonction de la réponse individuelle. Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament au-delà de 6 mois sans avis médical.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Nicotinell ne doit pas être administré chez les sujets de moins de 18 ans sans avis d'un médecin. Il n'existe pas d'évaluation clinique de l'administration de ce médicament chez le sujet de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Après ouverture du sachet, il est recommandé d'appliquer le dispositif sur une surface de peau sèche, sans lésion cutanée et où la pilosité est rare (omoplate, hanche, face externe du bras, etc.).

Un nouveau système sera appliqué toutes les 24 heures sur un site d'application différent du site précédent.

Au cours de la manipulation, éviter le contact avec les yeux, le nez. Se laver les mains après application.

4.3 Contre-indications

- Non fumeur ou fumeur occasionnel,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'infarctus récent du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant (y compris angor de Prinzmetal), d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertension artérielle non contrôlée ou d'accident vasculaire cérébral récent, il convient de toujours recommander d'abord l'arrêt de la consommation de tabac sans aide pharmacologique mais avec un soutien psychologique.

En cas d'échec, l'utilisation du dispositif transdermique Nicotinell peut être envisagée ; cependant, les données de sécurité clinique chez ces patients étant limitées, l'initiation du traitement ne devra se faire que sous surveillance médicale stricte.

Nicotinell doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère, un angor stable, une maladie cérébrovasculaire, une artériopathie périphérique oblitérante, une insuffisance cardiaque, du diabète, une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome, une insuffisance hépatique ou rénale sévère, un ulcère peptique.

La nicotine est une substance toxique. Les doses de nicotine tolérées par les adultes fumeurs peuvent provoquer une intoxication grave voire mortelle chez le jeune enfant (cf. rubrique 4.9 Surdosage). Même un système transdermique déjà utilisé peut contenir une quantité résiduelle de nicotine toxique chez l'enfant. Nicotinell doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

Nicotinell dispositif transdermique doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des lésions ou affections cutanées (cf. rubrique 4.2).

En cas de réaction cutanée sévère ou persistante, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'utiliser une autre forme pharmaceutique.

Nicotinell dispositif transdermique contient de l'aluminium. C'est pourquoi vous devez ôter celui-ci avant de subir un examen d'IRM (Imagerie par résonance magnétique).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Contrairement à la nicotine, le tabagisme est associé à une augmentation de l'activité de l'enzyme CYP1A2. L'arrêt du tabagisme peut entraîner une diminution de la clairance des substrats de cette enzyme et une augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments avec des conséquences cliniques notables pour les molécules à marge thérapeutique étroite telles que théophylline, ropinirole, clozapine et olanzapine.

Le tabagisme peut conduire à une réduction de l'effet analgésique des opiacés (ex. dextropropoxyphène, pentazocine), à une diminution de l'effet diurétique du furosémide, à une diminution de l'effet pharmacologique des bêta-bloquants adrénergiques (ex. propranolol) sur la pression artérielle et le rythme cardiaque, une réduction de la vitesse de cicatrisation des ulcères avec les anti-H2.

Le tabac et la nicotine peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines du cortisol et des catécholamines et par exemple provoquer une diminution de l'effet de la nifédipine ou des antagonistes adrénergiques et une augmentation de l'effet des agonistes adrénergiques.

L'augmentation de l'absorption sous-cutanée de l'insuline qui se produit à l'arrêt du tabac peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.

Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale in utero, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'exposition tabagique, car ces effets s'observent lorsque l'exposition tabagique se poursuit pendant le 3^{ème} trimestre.

En cas d'échec de l'arrêt du tabac chez une patiente enceinte fortement dépendante, il est recommandé de consulter un professionnel de santé avant l'initialisation d'un traitement de substitution à la nicotine. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psychosocial et les autres dépendances éventuellement associées. Une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique est donc conseillée.

La nicotine apportée par le traitement de substitution n'est pas dépourvue d'effets secondaires sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé au troisième trimestre de la

grossesse (par exemple modification du rythme cardiaque fœtal). Cependant, le risque encouru par le fœtus est probablement plus faible que celui lié au maintien de la consommation de tabac puisque

- les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont plus faibles que celles obtenues avec la nicotine inhalée, entraînant une exposition à la nicotine plus faible ou équivalente à celle obtenue avec le tabagisme,
- il n'y a pas d'exposition aux hydrocarbures polycycliques et au monoxyde de carbone.

Par conséquent, après le sixième mois de grossesse, Nicotinell ne devrait être utilisé que sous surveillance médicale chez les femmes n'ayant pas réussi à arrêter de fumer avant le troisième trimestre.

Allaitement

La nicotine passe dans le lait maternel en quantité qui pourrait affecter l'enfant, même à des doses thérapeutiques. Les produits de substitution nicotinique, de même que le tabagisme, doivent donc être évités durant l'allaitement. Si l'arrêt du tabac n'est pas obtenu, l'utilisation de formes orales doit être préférée à celle des dispositifs transdermiques. L'utilisation du dispositif transdermique durant l'allaitement ne doit être initiée que sur avis médical.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a aucune preuve de risque concernant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, lors du traitement avec des dispositifs transdermiques aux doses recommandées. Cependant, il faut prendre en considération le fait que l'arrêt du tabac peut provoquer des modifications du comportement.

4.8 Effets indésirables

En principe Nicotinell dispositif transdermique peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux de la nicotine absorbée via le tabagisme.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes et leur fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système de classification (MedDRA classification)	Tres frequent ($\geq 1/10$)	Frequent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu frequent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles du système immunitaire	-	-	-		Réactions allergiques, telles que urticaire, éruption cutanée et prurit ; angio-œdème
Troubles psychiatriques	-	Agitation, anxiété, nervosité, insomnies,	Troubles de l'attention, somnolence, troubles	-	

		troubles de l'onirisme	émotionnels, irritabilité, humeur dépressive, confusion		
Troubles du système nerveux	-	Etourdissements, céphalées	-	-	
Troubles cardio-vasculaires	-	-	Palpitations	-	
Troubles digestifs	-	Nausées	Vomissements	-	
Troubles musculo-squelettiques, systémiques et osseux	-	Douleurs musculaires	-	-	
Troubles systémiques et troubles localisés au site d'administration	réactions au site d'application		-	-	

Les symptômes peuvent également être attribués au sevrage tabagique en raison de l'arrêt du tabagisme et sont peut-être dus à un traitement substitutif à la nicotine insuffisant

Description des effets indésirables sélectionnés :

D'après des études cliniques, les réactions cutanées au site d'application sont les effets indésirables les plus fréquents. Chez environ 4 % des participants à cette étude clinique, il a fallu interrompre prématurément l'utilisation de Nicotinell dispositif transdermique. Ces réactions incluent : sensation de brûlure au site d'application, œdème, érythème, irritation, prurit, éruption cutanée, urticaire et formation de petites vésicules. La plupart de ces réactions cutanées avait disparu dans les 48 heures, mais dans des cas plus graves l'érythème et l'infiltration a duré de 1 à 3 semaines. L'apparition de réactions cutanées significatives avait commencé entre 3 et 8 semaines après le début du traitement.

Des effets indésirables comme une infection des voies respiratoires supérieures et une toux ont été rapportés et peuvent être liés à une bronchite chronique, due à un tabagisme antérieur de longue durée.

Une stomatite aphteuse peut se développer dans le cadre de l'arrêt du tabagisme. Toutefois, on ne peut pas dire avec certitude si son apparition présente un lien avec le traitement par nicotine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Pour la Belgique	Pour le Luxembourg
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be E-mail : adversedrugsreactions@fagg-afmps.be	Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, des symptômes semblables à ceux d'une forte consommation de tabac peuvent être observés.

La dose létale aiguë par voie orale est d'environ 0,5 à 0,75 mg de nicotine par kg de poids ce qui correspond à 40 à 60 mg chez un adulte. Des doses, même faibles, de nicotine sont toxiques chez l'enfant et peuvent entraîner des symptômes d'intoxication sévères et potentiellement fatals. En cas de suspicion d'intoxication chez l'enfant, consulter immédiatement un médecin.

Un surdosage avec Nicotinell dispositif transdermique peut se produire si plusieurs timbres sont appliqués en même temps.

Les symptômes de l'intoxication par la nicotine peuvent comporter : faiblesse générale, sueurs, hypersalivation, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, troubles auditifs et visuels, céphalées, tachycardie et arythmie cardiaque, dyspnée, prostration, collapsus cardiovasculaire, coma et convulsion.

Traitement du surdosage:

Après un surdosage les symptômes peuvent apparaître rapidement en particulier chez l'enfant. L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique instauré. Surveiller les signes vitaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco thérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : N07BA01.

La nicotine, alcaloïde principal des produits dérivés du tabac, substance naturelle agissant sur le système nerveux autonome, est un agoniste des récepteurs nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique. Consommée via le tabac, la nicotine induit une dépendance.

L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.

Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La nicotine est directement absorbée à travers la peau vers la circulation systémique.

L'application unique de Nicotinell 14 mg/24 h, dispositif transdermique chez le fumeur sain, ayant arrêté de fumer, montre que l'absorption s'effectue progressivement et que les premiers taux détectables de nicotine sont retrouvés 1 à 2 heures après l'application. Puis, une élévation progressive des concentrations plasmatiques aboutit à un plateau atteint entre 8 et 10 heures après l'application.

Après retrait du dispositif, les concentrations plasmatiques de nicotine sont plus lentes à décroître que ce que laisserait prévoir la demi-vie plasmatique d'élimination de la nicotine (après administration intraveineuse : 2 heures).

L'existence probable d'un dépôt cutané explique qu'environ 10 % de la nicotine atteignant la circulation sanguine proviennent de la peau après retrait du dispositif. La biodisponibilité absolue du dispositif, comparée à la perfusion intraveineuse de nicotine, est d'environ 77 %.

Les aires sous la courbe (0-24 h) de la nicotémie augmentent proportionnellement à la dose de nicotine délivrée par les dispositifs Nicotinell 7 mg, 14 mg et 21 mg par 24 h. Après application répétée des dispositifs de 14 mg/24 h et 21 mg/24 h, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre varient respectivement de 7,1 à 12,0 ng/ml et de 10,3 à 17,7 ng/ml.

Distribution

Le volume de distribution de la nicotine est important, se situant entre 1 et 3 l/kg.

La nicotine traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta. La liaison de la nicotine aux protéines plasmatiques est négligeable (< 5 %).

Elimination

Son élimination s'effectue essentiellement par voie hépatique et les principaux métabolites sont la cotinine et la nicotine 1-N-oxyde. L'élimination rénale de la nicotine inchangée est pH dépendant et minimal en cas de pH urinaire alcalin.

La nicotine passe dans le lait maternel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Certains tests de génotoxicité de la nicotine in vitro se sont avérés positifs mais il existe également des résultats négatifs obtenus avec les mêmes modèles. La nicotine présente des résultats négatifs dans les tests in vivo.

Des expérimentations chez l'animal ont montré que la nicotine provoque une perte post-implantatoire et diminue la croissance du fœtus.

Les résultats des tests de cancérogenèse n'ont pas fourni de preuve claire d'un effet cancérogène de la nicotine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution médicamenteuse :

Copolymère alcalin de méthacrylate de butyle (Eudragit E 100).

Enveloppe externe :

Film polyester aluminé.

Couche de la matrice :

Copolymère d'acrylate et de vinylacétate (Duro-Tak 387-2516)

Triglycérides à chaîne moyenne (Miglyol 812)

Copolymère alcalin de méthacrylate de butyle (Eudragit E 100).

Support non tissé :

Papier 26 g/m².

Couche adhésive :

Copolymère d'acrylate et de vinylacétate (Duro-Tak 387-2516)

Triglycérides à chaîne moyenne (miglyol 812).

Feuille de protection détachable :

Film polyester aluminé siliconé.

Encre d'impression :

Encre marron.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif transdermique en sachet (papier/aluminium/polyamide/poly-acrylonitrile).

Dispositif transdermique en sachet (papier/ polytéréphtalate d'éthylène/aluminium/cyclo oléfine copolymère coextrudat)

Boîtes de 7, 14, 21 et 28.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est recommandé de plier le dispositif transdermique sur lui-même avant de le jeter.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v.

Site Apollo

Avenue Pascal, 2-4-6

B-1300 Wavre

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE347112

BE541315

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

09/09/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2018

Date d'approbation de texte : 10/2018