

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 7 mg/24 ore cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico da 7 cm² contiene 36 mg di nicotina, equivalenti a 5,1mg/cm² di nicotina e che rilascia 7 mg di nicotina nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ogni cerotto è di forma rettangolare ed è costituito da uno strato esterno opaco di colore roseo-marrone, uno strato intermedio argentato e uno strato esterno trasparente da rimuovere prima dell'uso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina incluso il desiderio, agendo quale aiuto per smettere di fumare.

Se possibile, quando si sta smettendo di fumare, NiQuitin deve essere usato unitamente ad un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin cerotti transdermici è indicato in adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

I cerotti devono essere utilizzati come di seguito indicato.

Prima di iniziare la terapia i soggetti candidati ad utilizzare nicotina per via transdermica devono desiderare di smettere di fumare. Durante un tentativo di smettere, deve essere fatto ogni sforzo per non fumare in corso di trattamento con NiQuitin. Si consiglia l'utilizzo di NiQuitin unitamente ad una terapia di supporto comportamentale, poiché tale associazione ha dimostrato di apportare benefici nell'ambito della terapia per smettere di fumare.

NiQuitin deve essere applicato una volta al giorno, alla stessa ora e preferibilmente appena svegli e lasciato nel sito di applicazione per 24 ore continuative.

La terapia con NiQuitin normalmente inizia con l'applicazione di un cerotto da 21 mg/24 ore e in seguito viene ridotta secondo il seguente schema di trattamento:

	dosaggio	durata
<i>prima fase:</i>	NiQuitin 21 mg/24 ore	per le prime 6 settimane
<i>seconda fase:</i>	NiQuitin 14 mg/24 ore	per le 2 settimane seguenti
<i>terza fase:</i>	NiQuitin 7 mg/24 ore	per le ultime 2 settimane

Si raccomanda ai fumatori moderati (che fumano meno di 10 sigarette al giorno) di iniziare la terapia dalla seconda fase (14 mg) per 6 settimane e diminuire la dose utilizzando il cerotto da 7 mg/24 ore per le 2 settimane finali.

I soggetti che utilizzano NiQuitin 21 mg/24 ore e soffrono di eccessivi effetti indesiderati, che non si risolvono entro pochi giorni, devono cambiare cerotto ed utilizzare quello da 14 mg/24 ore. Tale dosaggio deve essere mantenuto per le rimanenti 6 settimane prima di passare all'uso di NiQuitin 7 mg/24 ore per 2 settimane. Se i sintomi persistono chiedere consiglio al personale sanitario.

Per ottimizzare i risultati, il trattamento deve completarsi in 10 settimane (8 settimane per i fumatori moderati o per quei pazienti che hanno ridotto il dosaggio come sopra indicato). Il trattamento con NiQuitin può essere esteso oltre 10 settimane se è necessario per mantenere l'astensione dal fumo, comunque chi utilizza i cerotti oltre i 9 mesi deve consultare il personale sanitario.

I soggetti che continuano o riprendono a fumare possono effettuare ulteriori cicli di trattamento con NiQuitin.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per adulti presentato sopra per la prima, seconda e terza fase, ma poiché i dati disponibili in merito sono limitati, per questa fascia di età la durata della TNS non deve eccedere le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un prolungamento, consultare il personale sanitario.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Un nuovo cerotto transdermico NiQuitin deve essere applicato su una diversa zona di cute glabra, pulita ed asciutta. Il cerotto va applicato subito dopo la rimozione del sacchetto protettivo.

Il cerotto deve essere mantenuto sigillato nel suo sacchetto protettivo fino al suo utilizzo. Il cerotto va pressato con forza sulla pelle con il palmo della mano per 10 secondi. Aree dove sono presenti pieghe della pelle dovrebbero essere evitate.

Evitare l'applicazione sulla cute ferita, infiammata o irritata. Dopo 24 ore il cerotto usato deve essere rimosso ed un nuovo cerotto applicato su una zona cutanea diversa dalla precedente.

Il cerotto non deve essere lasciato applicato per più di 24 ore. Si può riutilizzare la stessa zona cutanea dopo almeno 7 giorni. Usare un solo cerotto per volta.

I cerotti possono essere rimossi prima di dormire se si desidera. Tuttavia si consiglia l'uso per 24 ore continue, per ottimizzare l'effetto contro il desiderio mattutino di fumare.

Particolare cura deve essere usata durante l'impiego del cerotto per evitare il contatto con occhi o naso. Lavarsi le mani dopo l'applicazione solo con acqua poiché il sapone può aumentare l'assorbimento della nicotina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

NiQuitin non deve essere utilizzato da:

- bambini sotto i 12 anni;
- fumatori occasionali;
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I ben provati pericoli collegati al fumo hanno una rilevanza notevolmente maggiore praticamente in tutte le circostanze rispetto ai rischi associati all'uso della TNS.

I pazienti ricoverati per infarto miocardico, grave aritmia o disordini cardiovascolari, ritenuti instabili dal punto di vista emodinamico devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici. Se non si riesce, si può ricorrere all'uso di NiQuitin, ma essendo limitati i dati di sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto controllo medico. Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono far uso della TNS normalmente. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio dei cerotti alla nicotina o è necessario sospenderne l'applicazione.

Disordini gastrointestinali: la TNS può accentuare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale e faringea, gastrite, ulcera gastrica o ulcera peptica.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS dato che il rilascio di catecolamine dovuto alla nicotina può interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Dermatiti atopiche o eczematoze (dovute a sensibilizzazione locale causata dal cerotto): nel caso di reazioni locali gravi o persistenti nella sede di applicazione (per esempio grave eritema, prurito o edema) o di reazione cutanea generalizzata (per esempio orticaria o rash cutanei generalizzati) i pazienti devono essere avvisati di sospendere la terapia con NiQuitin ed informare il loro medico.

Sensibilizzazione da contatto: i soggetti affetti da sensibilizzazione da contatto devono essere avvisati che si possono verificare reazioni gravi a seguito dell'impiego di altri prodotti contenenti nicotina oppure del fumo.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista per pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o grave insufficienza renale poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita con potenziale aumento degli effetti indesiderati.

- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato*: usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Crisi convulsive*: usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano usati impropriamente od ingeriti. I cerotti devono essere piegati in due con la parte adesiva rivolta verso l'interno e eliminati con attenzione.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da terapia nicotinica sostitutiva è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sicurezza nel maneggiamento: NiQuitin è potenzialmente un irritante cutaneo e può causare sensibilizzazione da contatto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina può aumentare l'effetto emodinamico dell'adenosina.

Si ricorda al personale sanitario che smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo nella crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Cessare di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare sia lo stato di salute della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

Ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS.

Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole può essere raccomandato dal personale sanitario di ricorrere alla TNS per aiutarle in un tentativo di smettere. Il rischio collegato all'uso della TNS per il feto è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici ed al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterando i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione placenta/feto, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più presto possibile durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che forniscono la nicotina in modo discontinuo sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se vengono usati i cerotti devono essere rimossi prima di andare a letto.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina nel bambino a seguito dell'esposizione alla TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

L'uso di preparazioni di TNS a dose discontinua, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin cerotto transdermico non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequenti associati all'uso di NiQuitin sono rappresentati da reazioni nel sito di applicazione. Possono verificarsi altri eventi avversi e possono essere correlati agli effetti farmacologici della nicotina o agli effetti dell'astinenza dal fumo (vedere Proprietà farmacodinamiche).

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, nervosismo, agitazione, instabilità dell'umore, ansia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, insonnia e disturbi del sonno, possono essere correlati ai sintomi di astinenza associati alla cessazione del fumo.

I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare astenia, cefalea, capogiri, tosse o sintomi simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono stati riportati negli studi clinici e/o spontaneamente nella fase di commercializzazione del prodotto.

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>non comune</i>	Ipersensibilità ¹
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche

Disturbi psichiatrici	
<i>molto comune</i>	disturbi del sonno, fra cui sogni anomali e insonnia
<i>comune</i>	nervosismo
Patologie del sistema nervoso	
<i>molto comune</i>	cefalea, capogiro
<i>comune</i>	tremore
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive ²
Patologie cardiache	
<i>comune</i>	palpitazioni
<i>non comune</i>	tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	dispnea, faringite, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, vomito
<i>comune</i>	dispepsia, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea, secchezza del cavo orale, stipsi
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	aumentata sudorazione
<i>molto raro</i>	dermatite allergica ¹ , dermatite da contatto ¹ , fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>molto comune</i>	reazioni al sito di applicazione ¹
<i>comune</i>	dolore toracico ¹ , dolori all'arto ¹ , dolore, astenia, affaticamento/malessere
<i>non comune</i>	sindrome simil-influenzale

¹ La maggioranza di queste reazioni locali è di modesta entità e si risolve rapidamente in seguito alla rimozione del cerotto. Può manifestarsi dolore o sensazione di pesantezza a livello dell'arto o dell'area di applicazione del cerotto (p.es. torace).

² osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio di NiQuitin o è necessario sospendere l'applicazione.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere

gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di un cerotto alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto di nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

Sovradosaggio per esposizione topica

Rimuovere immediatamente il cerotto transdermico o i cerotti transdermici in caso di sovradosaggio o se il paziente mostra segni di sovradosaggio. L'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. La superficie cutanea interessata deve essere lavata con acqua e asciugata. Evitare l'uso di sapone che può aumentare l'assorbimento della nicotina. Dopo la rimozione del cerotto, la nicotina continuerà ad essere rilasciata nel sangue per diverse ore, poiché si deposita nella pelle.

Sovradosaggio per ingestione

Qualsiasi tipo di assunzione di nicotina deve essere immediatamente interrotta. Il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e deve essere trattato sintomaticamente.

Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale della nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da nicotina.

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina, il più importante alcaloide del tabacco e sostanza naturale con attività sul sistema nervoso autonomo, è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso

centrale e periferico, e determina effetti rilevanti sia a carico del sistema nervoso centrale che di quello cardiovascolare. La sospensione dell'assunzione di nicotina negli individui nicotino-dipendenti è caratterizzata da un impellente desiderio della sostanza, nervosismo, agitazione, irritabilità, instabilità di umore, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno e della concentrazione, aumento dell'appetito, disturbi somatici minori (cefalea, mialgia, costipazione, stanchezza) ed aumento del peso. I sintomi da astinenza da nicotina, come il desiderio di fumare, possono essere controllati in alcuni individui da livelli plasmatici allo "steady state" più bassi di quelli dovuti al fumo.

Efficacia clinica e sicurezza

In sperimentazioni cliniche controllate, sono stati alleviati i sintomi da astinenza da nicotina, così come il desiderio della sostanza. L'intensità del desiderio di fumare è stata ridotta del 35% a tutte le ore del giorno durante le prime due settimane di astinenza, rispetto al placebo ($p < 0,05$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione transdermica la cute assorbe rapidamente la nicotina rilasciata inizialmente dall'adesivo del cerotto. Le concentrazioni di nicotina nel plasma raggiungono un plateau entro 2-4 ore dall'applicazione iniziale di NiQuitin. Livelli plasmatici relativamente costanti persistono per 24 ore o fino al momento della rimozione del cerotto. Circa il 68% della nicotina rilasciata passa in circolo, mentre il resto viene perduto mediante vaporizzazione dai margini del cerotto.

Ripetute applicazioni giornaliere del cerotto (portato per 24 ore) determinano, dopo il secondo giorno di trattamento, concentrazioni plasmatiche di nicotina dose-dipendenti allo "steady state", che si mantengono tali per tutto il giorno. Questi valori risultano di circa il 30% più elevati di quelli ottenuti dopo un'unica applicazione.

Per i tre dosaggi di NiQuitin le concentrazioni plasmatiche di nicotina risultano proporzionali alla dose. I livelli plasmatici medi di nicotina allo "steady state" risultano approssimativamente di 17 ng/ml per il cerotto da 21 mg/die, 12 ng/ml per quello da 14 mg/die e 6 ng/ml per il cerotto da 7 mg/die. A titolo comparativo, è da sottolineare che fumando sigarette per 30 minuti si ottengono concentrazioni plasmatiche medie di nicotina di circa 44 ng/ml.

Con l'applicazione di NiQuitin, a livello ematico non si osserva il precoce picco di nicotina che si nota con l'inalazione del fumo di sigaretta.

Distribuzione

Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni plasmatiche di nicotina diminuiscono con una apparente emivita media di 3 ore, in confronto alle 2 ore della somministrazione e.v., a causa di un continuo assorbimento della nicotina dal deposito cutaneo. Nella maggior parte dei pazienti non fumatori non vengono osservati livelli ematici dosabili dopo 10-12 ore dalla rimozione del cerotto.

La somministrazione di nicotina marcata per via endovenosa determina una distribuzione di radioattività proporzionale alla quantità di sangue presente, mentre in nessun organo viene osservato un accumulo di prodotto. Il volume di distribuzione della nicotina risulta approssimativamente di 2,5 l/kg.

Biotrasformazione

Il fegato è l'organo più importante per l'eliminazione della nicotina e la clearance media plasmatica è di circa 1,2 l/min; anche il rene ed il polmone possono metabolizzare la sostanza.

Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina farmacologicamente inattivi. I principali metaboliti sono la cotinina e la trans-3-idrossicotinina. Le concentrazioni plasmatiche della cotinina allo "steady state" risultano 10 volte più elevate di quelle della nicotina. L'emivita della nicotina è di circa 1-2 ore, mentre quella della cotinina oscilla tra 15 e 20 ore.

Eliminazione

Sia la nicotina che i suoi metaboliti sono escreti attraverso il rene e circa il 10% di nicotina viene eliminata imm modificata nelle urine. La quantità massima eliminata può raggiungere il 30% in presenza di un flusso urinario massivo e di una elevata acidificazione ($\text{pH} \leq 5$).

L'impiego di NiQuitin non ha evidenziato differenze nella cinetica della nicotina tra uomini e donne. Gli uomini obesi che usano il cerotto hanno valori di AUC e C_{\max} significativamente più bassi di quelli osservati in soggetti di peso normale. La regressione lineare di AUC vs peso corporeo totale mostra come previsto una relazione di proporzionalità inversa (l'AUC diminuisce all'aumentare del peso).

La cinetica della nicotina risulta simile per tutte le sedi di applicazione di NiQuitin, sulla parte superiore del corpo e sull'esterno superiore del braccio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben conosciuta e tenuta in considerazione nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno mostrato alcuna evidenza dell'effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato tossicità nella madre e conseguentemente moderata tossicità nel feto. Ulteriori effetti sono stati ritardo nella crescita pre e postnatale e cambiamenti e ritardi nello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti riscontrati si sono verificati soltanto in seguito ad un'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli consigliati nel programma di trattamento con NiQuitin. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Deposito sostanza attiva: etilene vinile acetato copolimero.

Parete dorsale: polietilene/alluminio/polietilene tereftalato/etilene vinile acetato.

Membrana permeabile: film di polietilene.

Strato adesivo e lamina protettiva: laminato adesivo di polisobutilene.

Inchiostro di stampa: FGN-7214 NT20 Inchiostro marrone 465.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è contenuto in una bustina laminata.

7 o 14 cerotti in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I residui di nicotina contenuti nei cerotti usati sono pericolosi per bambini ed animali.

I cerotti usati devono essere piegati a metà con la parte adesiva all'interno, devono essere riposti nella bustina vuota da cui è stato estratto il nuovo cerotto e gettarlo via in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia S.r.l. viale dell'Arte, 25 - 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 cerotti transdermici 7 mg / 24 ore

A.I.C. 034283010

14 cerotti transdermici 7 mg / 24 ore

A.I.C. 034283022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1999

Data dell'ultimo Rinnovo: Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 14 mg/24 ore cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico da 15 cm² contiene 78 mg di nicotina, equivalenti a 5,1mg/cm² di nicotina e che rilascia 14 mg di nicotina nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ogni cerotto è di forma rettangolare ed è costituito da uno strato esterno opaco di colore roseo-marrone, uno strato intermedio argentato e uno strato esterno trasparente da rimuovere prima dell'uso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina incluso il desiderio, agendo quale aiuto per smettere di fumare.

Se possibile, quando si sta smettendo di fumare, NiQuitin deve essere usato unitamente ad un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin cerotti transdermici è indicato in adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

I cerotti devono essere utilizzati come di seguito indicato.

Prima di iniziare la terapia i soggetti candidati ad utilizzare nicotina per via transdermica devono desiderare di smettere di fumare. Durante un tentativo di smettere, deve essere fatto ogni sforzo per non fumare in corso di trattamento con NiQuitin. Si consiglia l'utilizzo di NiQuitin unitamente ad una terapia di supporto comportamentale, poiché tale associazione ha dimostrato di apportare benefici nell'ambito della terapia per smettere di fumare.

NiQuitin deve essere applicato una volta al giorno, alla stessa ora e preferibilmente appena svegli e lasciato nel sito di applicazione per 24 ore continuative.

La terapia con NiQuitin normalmente inizia con l'applicazione di un cerotto da 21 mg/24 ore e in seguito viene ridotta secondo il seguente schema di trattamento:

	dosaggio	durata
<i>prima fase:</i>	NiQuitin 21 mg/24 ore	per le prime 6 settimane
<i>seconda fase:</i>	NiQuitin 14 mg/24 ore	per le 2 settimane seguenti
<i>terza fase:</i>	NiQuitin 7 mg/24 ore	per le ultime 2 settimane

Si raccomanda ai fumatori moderati (che fumano meno di 10 sigarette al giorno) di iniziare la terapia dalla seconda fase (14 mg) per 6 settimane e diminuire la dose utilizzando il cerotto da 7 mg/24 ore per le 2 settimane finali.

I soggetti che utilizzano NiQuitin 21 mg/24 ore e soffrono di eccessivi effetti indesiderati, che non si risolvono entro pochi giorni, devono cambiare cerotto ed utilizzare quello da 14 mg/24 ore. Tale dosaggio deve essere mantenuto per le rimanenti 6 settimane prima di passare all'uso di NiQuitin 7 mg/24 ore per 2 settimane. Se i sintomi persistono chiedere consiglio al personale sanitario.

Per ottimizzare i risultati, il trattamento deve completarsi in 10 settimane (8 settimane per i fumatori moderati o per quei pazienti che hanno ridotto il dosaggio come sopra indicato). Il trattamento con NiQuitin può essere esteso oltre 10 settimane se è necessario per mantenere l'astensione dal fumo, comunque chi utilizza i cerotti oltre i 9 mesi deve consultare il personale sanitario.

I soggetti che continuano o riprendono a fumare possono effettuare ulteriori cicli di trattamento con NiQuitin.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per adulti presentato sopra per la prima, seconda e terza fase, ma poiché i dati disponibili in merito sono limitati, per questa fascia di età la durata della TNS non deve eccedere le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un prolungamento, consultare il personale sanitario.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Un nuovo cerotto transdermico NiQuitin deve essere applicato su una diversa zona di cute glabra, pulita ed asciutta. Il cerotto va applicato subito dopo la rimozione del sacchetto protettivo.

Il cerotto deve essere mantenuto sigillato nel suo sacchetto protettivo fino al suo utilizzo. Il cerotto va pressato con forza sulla pelle con il palmo della mano per 10 secondi. Aree dove sono presenti pieghe della pelle dovrebbero essere evitate.

Evitare l'applicazione sulla cute ferita, infiammata o irritata. Dopo 24 ore il cerotto usato deve essere rimosso ed un nuovo cerotto applicato su una zona cutanea diversa dalla precedente.

Il cerotto non deve essere lasciato applicato per più di 24 ore. Si può riutilizzare la stessa zona cutanea dopo almeno 7 giorni. Usare un solo cerotto per volta.

I cerotti possono essere rimossi prima di dormire se si desidera. Tuttavia si consiglia l'uso per 24 ore continue, per ottimizzare l'effetto contro il desiderio mattutino di fumare.

Particolare cura deve essere usata durante l'impiego del cerotto per evitare il contatto con occhi o naso. Lavarsi le mani dopo l'applicazione solo con acqua poiché il sapone può aumentare l'assorbimento della nicotina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

NiQuitin non deve essere utilizzato da:

- bambini sotto i 12 anni;
- fumatori occasionali;
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I ben provati pericoli collegati al fumo hanno una rilevanza notevolmente maggiore praticamente in tutte le circostanze rispetto ai rischi associati all'uso della TNS.

I pazienti ricoverati per infarto miocardico, grave aritmia o disordini cardiovascolari, ritenuti instabili dal punto di vista emodinamico devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici. Se non si riesce, si può ricorrere all'uso di NiQuitin, ma essendo limitati i dati di sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto controllo medico. Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono far uso della TNS normalmente. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio dei cerotti alla nicotina o è necessario sospenderne l'applicazione.

Disordini gastrointestinali: la TNS può accentuare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale e faringea, gastrite, ulcera gastrica o ulcera peptica.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza TNS dato che il rilascio di catecolamine dovuto alla nicotina può interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Dermatiti atopiche o eczematoze (dovute a sensibilizzazione locale causata dal cerotto): nel caso di reazioni locali gravi o persistenti nella sede di applicazione (per esempio grave eritema, prurito o edema) o di reazione cutanea generalizzata (per esempio orticaria o rash cutanei generalizzati) i pazienti devono essere avvisati di sospendere la terapia con NiQuitin ed informare il loro medico.

Sensibilizzazione da contatto: i soggetti affetti da sensibilizzazione da contatto devono essere avvisati che si possono verificare reazioni gravi a seguito dell'impiego di altri prodotti contenenti nicotina oppure del fumo.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista per pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o grave insufficienza renale poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita con potenziale aumento degli effetti indesiderati.

- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato*: usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Crisi convulsive*: usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano usati impropriamente od ingeriti. I cerotti devono essere piegati in due con la parte adesiva rivolta verso l'interno e eliminati con attenzione.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da terapia nicotinica sostitutiva è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sicurezza nel maneggiamento: NiQuitin è potenzialmente un irritante cutaneo e può causare sensibilizzazione da contatto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina può aumentare l'effetto emodinamico dell'adenosina.

Si ricorda al personale sanitario che smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo nella crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Cessare di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare sia lo stato di salute della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

Ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS.

Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole può essere raccomandato dal personale sanitario di ricorrere alla TNS per aiutarle in un tentativo di smettere. Il rischio collegato all'uso della TNS per il feto è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici ed al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterando i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione placenta/feto, la decisione di ricorrere

alla TNS deve essere presa il più presto possibile durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che forniscono la nicotina in modo discontinuo sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se vengono usati i cerotti devono essere rimossi prima di andare a letto.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina nel bambino a seguito dell'esposizione alla TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

L'uso di preparazioni di TNS a dose discontinua, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin cerotto transdermico non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto rare ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequenti associati all'uso di NiQuitin sono rappresentati da reazioni nel sito di applicazione. Possono verificarsi altri eventi avversi e possono essere correlati agli effetti farmacologici della nicotina o agli effetti dell'astinenza dal fumo (vedere Proprietà farmacodinamiche).

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, nervosismo, agitazione, instabilità dell'umore, ansia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, insonnia e disturbi del sonno, possono essere correlati ai sintomi di astinenza associati alla cessazione del fumo.

I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare astenia, cefalea, capogiri, tosse o sintomi simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono stati riportati negli studi clinici e/o spontaneamente nella fase di commercializzazione del prodotto.

Classificazione per sistemi e organi e frequenza	Reazione Avversa / Evento
--	---------------------------

Disturbi del sistema immunitario	
<i>non comune</i>	Ipersensibilità ¹
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	
<i>molto comune</i>	disturbi del sonno, fra cui sogni anomali e insonnia
<i>comune</i>	nervosismo
Patologie del sistema nervoso	
<i>molto comune</i>	cefalea, capogiro
<i>comune</i>	tremore
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive ²
Patologie cardiache	
<i>comune</i>	palpitazioni
<i>non comune</i>	tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	dispnea, faringite, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, vomito
<i>comune</i>	dispepsia, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea, secchezza del cavo orale, stipsi
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	aumentata sudorazione
<i>molto raro</i>	dermatite allergica ¹ , dermatite da contatto ¹ , fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>molto comune</i>	reazioni al sito di applicazione ¹
<i>comune</i>	dolore toracico ¹ , dolori all'arto ¹ , dolore, astenia, affaticamento/malessere
<i>non comune</i>	sindrome simil-influenzale

¹ La maggioranza di queste reazioni locali è di modesta entità e si risolve rapidamente in seguito alla rimozione del cerotto. Può manifestarsi dolore o sensazione di pesantezza a livello dell'arto o dell'area di applicazione del cerotto (p.es. torace).

² osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio di NiQuitin o è necessario sospendere l'applicazione.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di un cerotto alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto di nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

Sovradosaggio per esposizione topica

Rimuovere immediatamente il cerotto transdermico o i cerotti transdermici in caso di sovradosaggio o se il paziente mostra segni di sovradosaggio. L'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. La superficie cutanea interessata deve essere lavata con acqua e asciugata. Evitare l'uso di sapone che può aumentare l'assorbimento della nicotina. Dopo la rimozione del cerotto, la nicotina continuerà ad essere rilasciata nel sangue per diverse ore, poiché si deposita nella pelle.

Sovradosaggio per ingestione

Qualsiasi tipo di assunzione di nicotina deve essere immediatamente interrotta. Il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale della nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina, il più importante alcaloide del tabacco e sostanza naturale con attività sul sistema nervoso autonomo, è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico, e determina effetti rilevanti sia a carico del sistema nervoso centrale che di quello cardiovascolare. La sospensione dell'assunzione di nicotina negli individui nicotino-dipendenti è caratterizzata da un impellente desiderio della sostanza, nervosismo, agitazione, irritabilità, instabilità di umore, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno e della concentrazione, aumento dell'appetito, disturbi somatici minori (cefalea, mialgia, costipazione, stanchezza) ed aumento del peso. I sintomi da astinenza da nicotina, come il desiderio di fumare, possono essere controllati in alcuni individui da livelli plasmatici allo "steady state" più bassi di quelli dovuti al fumo.

Efficacia clinica e sicurezza

In sperimentazioni cliniche controllate, sono stati alleviati i sintomi da astinenza da nicotina, così come il desiderio della sostanza. L'intensità del desiderio di fumare è stata ridotta del 35% a tutte le ore del giorno durante le prime due settimane di astinenza, rispetto al placebo ($p < 0,05$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione transdermica la cute assorbe rapidamente la nicotina rilasciata inizialmente dall'adesivo del cerotto. Le concentrazioni di nicotina nel plasma raggiungono un plateau entro 2-4 ore dall'applicazione iniziale di NiQuitin. Livelli plasmatici relativamente costanti persistono per 24 ore o fino al momento della rimozione del cerotto. Circa il 68% della nicotina rilasciata passa in circolo, mentre il resto viene perduto mediante vaporizzazione dai margini del cerotto.

Ripetute applicazioni giornaliere del cerotto (portato per 24 ore) determinano, dopo il secondo giorno di trattamento, concentrazioni plasmatiche di nicotina dose-dipendenti allo "steady state", che si mantengono tali per tutto il giorno. Questi valori risultano di circa il 30% più elevati di quelli ottenuti dopo un'unica applicazione.

Per i tre dosaggi di NiQuitin le concentrazioni plasmatiche di nicotina risultano proporzionali alla dose. I livelli plasmatici medi di nicotina allo "steady state" risultano approssimativamente di 17 ng/ml per il cerotto da 21 mg/die, 12 ng/ml per quello da 14 mg/die e 6 ng/ml per il cerotto da 7 mg/die. A titolo comparativo, è da sottolineare che fumando sigarette per 30 minuti si ottengono concentrazioni plasmatiche medie di nicotina di circa 44 ng/ml.

Con l'applicazione di NiQuitin, a livello ematico non si osserva il precoce picco di nicotina che si nota con l'inalazione del fumo di sigaretta.

Distribuzione

Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni plasmatiche di nicotina diminuiscono con una apparente emivita media di 3 ore, in confronto alle 2 ore della somministrazione e.v., a causa di un continuo assorbimento della nicotina dal deposito cutaneo. Nella maggior parte dei pazienti non fumatori non vengono osservati livelli ematici dosabili dopo 10-12 ore dalla rimozione del cerotto.

La somministrazione di nicotina marcata per via endovenosa determina una distribuzione di radioattività proporzionale alla quantità di sangue presente, mentre in nessun organo viene osservato un accumulo di prodotto. Il volume di distribuzione della nicotina risulta approssimativamente di 2,5 l/kg.

Biotrasformazione

Il fegato è l'organo più importante per l'eliminazione della nicotina e la clearance media plasmatica è di circa 1,2 l/min; anche il rene ed il polmone possono metabolizzare la sostanza.

Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina farmacologicamente inattivi. I principali metaboliti sono la cotinina e la trans-3-idrossicotinina. Le concentrazioni plasmatiche della cotinina allo "steady state" risultano 10 volte più elevate di quelle della nicotina. L'emivita della nicotina è di circa 1-2 ore, mentre quella della cotinina oscilla tra 15 e 20 ore.

Eliminazione

Sia la nicotina che i suoi metaboliti sono escreti attraverso il rene e circa il 10% di nicotina viene eliminata immodificata nelle urine. La quantità massima eliminata può raggiungere il 30% in presenza di un flusso urinario massivo e di una elevata acidificazione ($\text{pH} \leq 5$).

L'impiego di NiQuitin non ha evidenziato differenze nella cinetica della nicotina tra uomini e donne. Gli uomini obesi che usano il cerotto hanno valori di AUC e C_{max} significativamente più bassi di quelli osservati in soggetti di peso normale. La regressione lineare di AUC vs peso corporeo totale mostra come previsto una relazione di proporzionalità inversa (l'AUC diminuisce all'aumentare del peso).

La cinetica della nicotina risulta simile per tutte le sedi di applicazione di NiQuitin, sulla parte superiore del corpo e sull'esterno superiore del braccio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben conosciuta e tenuta in considerazione nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno mostrato alcuna evidenza dell'effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato tossicità nella madre e conseguentemente moderata tossicità nel feto. Ulteriori effetti sono stati ritardo nella crescita pre e postnatale e cambiamenti e ritardi nello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti riscontrati si sono verificati soltanto in seguito ad un'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli consigliati nel programma di trattamento con NiQuitin. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Deposito sostanza attiva: etilene vinile acetato copolimero.

Parete dorsale: polietilene/alluminio/polietilene tereftalato/etilene vinile acetato.

Membrana permeabile: film di polietilene.

Strato adesivo e lamina protettiva: laminato adesivo di polisobutilene.

Inchiostro di stampa: FGN-7214 NT20 Inchiostro marrone 465.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è contenuto in una bustina laminata.

7 o 14 cerotti in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I residui di nicotina contenuti nei cerotti usati sono pericolosi per bambini ed animali.

I cerotti usati devono essere piegati a metà con la parte adesiva all'interno, devono essere riposti nella bustina vuota da cui è stato estratto il nuovo cerotto e gettarlo via in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia S.r.l. viale dell'Arte, 25 - 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 cerotti transdermici 14 mg / 24 ore

A.I.C. 034283034

14 cerotti transdermici 14 mg / 24 ore

A.I.C. 034283046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1999

Data dell'ultimo Rinnovo: Febbraio 2010

11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 21 mg/24 ore cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico da 22 cm² contiene 114 mg di nicotina, equivalenti a 5,1mg/cm² di nicotina e che rilascia 21 mg di nicotina nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ogni cerotto è di forma rettangolare ed è costituito da uno strato esterno opaco di colore roseo-marrone, uno strato intermedio argentato e uno strato esterno trasparente da rimuovere prima dell'uso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina incluso il desiderio, agendo quale aiuto per smettere di fumare.

Se possibile, quando si sta smettendo di fumare, NiQuitin deve essere usato unitamente ad un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin cerotti transdermici è indicato in adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

I cerotti devono essere utilizzati come di seguito indicato.

Prima di iniziare la terapia i soggetti candidati ad utilizzare nicotina per via transdermica devono desiderare di smettere di fumare. Durante un tentativo di smettere, deve essere fatto ogni sforzo per non fumare in corso di trattamento con NiQuitin. Si consiglia l'utilizzo di NiQuitin unitamente ad una terapia di supporto comportamentale, poiché tale associazione ha dimostrato di apportare benefici nell'ambito della terapia per smettere di fumare.

NiQuitin deve essere applicato una volta al giorno, alla stessa ora e preferibilmente appena svegli e lasciato nel sito di applicazione per 24 ore continuative.

La terapia con NiQuitin normalmente inizia con l'applicazione di un cerotto da 21 mg/24 ore e in seguito viene ridotta secondo il seguente schema di trattamento:

	dosaggio	durata
<i>prima fase:</i>	NiQuitin 21 mg/24 ore	per le prime 6 settimane
<i>seconda fase:</i>	NiQuitin 14 mg/24 ore	per le 2 settimane seguenti
<i>terza fase:</i>	NiQuitin 7 mg/24 ore	per le ultime 2 settimane

Si raccomanda ai fumatori moderati (che fumano meno di 10 sigarette al giorno) di iniziare la terapia dalla seconda fase (14 mg) per 6 settimane e diminuire la dose utilizzando il cerotto da 7 mg/24 ore per le 2 settimane finali.

I soggetti che utilizzano NiQuitin 21 mg/24 ore e soffrono di eccessivi effetti indesiderati, che non si risolvono entro pochi giorni, devono cambiare cerotto ed utilizzare quello da 14 mg/24 ore. Tale dosaggio deve essere mantenuto per le rimanenti 6 settimane prima di passare all'uso di NiQuitin 7 mg/24 ore per 2 settimane. Se i sintomi persistono chiedere consiglio al personale sanitario.

Per ottimizzare i risultati, il trattamento deve completarsi in 10 settimane (8 settimane per i fumatori moderati o per quei pazienti che hanno ridotto il dosaggio come sopra indicato). Il trattamento con NiQuitin può essere esteso oltre 10 settimane se è necessario per mantenere l'astensione dal fumo, comunque chi utilizza i cerotti oltre i 9 mesi deve consultare il personale sanitario.

I soggetti che continuano o riprendono a fumare possono effettuare ulteriori cicli di trattamento con NiQuitin.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per adulti presentato sopra per la prima, seconda e terza fase, ma poiché i dati disponibili in merito sono limitati, per questa fascia di età la durata della TNS non deve eccedere le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un prolungamento, consultare il personale sanitario.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Un nuovo cerotto transdermico NiQuitin deve essere applicato su una diversa zona di cute glabra, pulita ed asciutta. Il cerotto va applicato subito dopo la rimozione del sacchetto protettivo.

Il cerotto deve essere mantenuto sigillato nel suo sacchetto protettivo fino al suo utilizzo. Il cerotto va pressato con forza sulla pelle con il palmo della mano per 10 secondi. Aree dove sono presenti pieghe della pelle dovrebbero essere evitate.

Evitare l'applicazione sulla cute ferita, infiammata o irritata. Dopo 24 ore il cerotto usato deve essere rimosso ed un nuovo cerotto applicato su una zona cutanea diversa dalla precedente.

Il cerotto non deve essere lasciato applicato per più di 24 ore. Si può riutilizzare la stessa zona cutanea dopo almeno 7 giorni. Usare un solo cerotto per volta.

I cerotti possono essere rimossi prima di dormire se si desidera. Tuttavia si consiglia l'uso per 24 ore continue, per ottimizzare l'effetto contro il desiderio mattutino di fumare.

Particolare cura deve essere usata durante l'impiego del cerotto per evitare il contatto con occhi o naso. Lavarsi le mani dopo l'applicazione solo con acqua poiché il sapone può aumentare l'assorbimento della nicotina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

NiQuitin non deve essere utilizzato da:

- bambini sotto i 12 anni;
- fumatori occasionali;
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I ben provati pericoli collegati al fumo hanno una rilevanza notevolmente maggiore praticamente in tutte le circostanze rispetto ai rischi associati all'uso della TNS.

I pazienti ricoverati per infarto miocardico, grave aritmia o disordini cardiovascolari, ritenuti instabili dal punto di vista emodinamico devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici. Se non si riesce, si può ricorrere all'uso di NiQuitin, ma essendo limitati i dati di sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto controllo medico. Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono far uso della TNS normalmente. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio dei cerotti alla nicotina o è necessario sospendere l'applicazione.

Disordini gastrointestinali: la TNS può accentuare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale e faringea, gastrite, ulcera gastrica o ulcera peptica.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS dato che il rilascio di catecolamine dovuto alla nicotina può interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Dermatiti atopiche o eczematose (dovute a sensibilizzazione locale causata dal cerotto): nel caso di reazioni locali gravi o persistenti nella sede di applicazione (per esempio grave eritema, prurito o edema) o di reazione cutanea generalizzata (per esempio orticaria o rash cutanei generalizzati) i pazienti devono essere avvisati di sospendere la terapia con NiQuitin ed informare il loro medico.

Sensibilizzazione da contatto: i soggetti affetti da sensibilizzazione da contatto devono essere avvisati che si possono verificare reazioni gravi a seguito dell'impiego di altri prodotti contenenti nicotina oppure del fumo.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista per pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o grave insufficienza renale poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita con potenziale aumento degli effetti indesiderati.

- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato*: usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Crisi convulsive*: usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano usati impropriamente od ingeriti. I cerotti devono essere piegati in due con la parte adesiva rivolta verso l'interno e eliminati con attenzione.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da terapia nicotinica sostitutiva è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sicurezza nel maneggiamento: NiQuitin è potenzialmente un irritante cutaneo e può causare sensibilizzazione da contatto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina può aumentare l'effetto emodinamico dell'adenosina.

Si ricorda al personale sanitario che smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo nella crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Cessare di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare sia lo stato di salute della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

Ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS.

Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole può essere raccomandato dal personale sanitario di ricorrere alla TNS per aiutarle in un tentativo di smettere. Il rischio collegato all'uso della TNS per il feto è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici ed al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterando i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione placenta/feto, la decisione di ricorrere

alla TNS deve essere presa il più presto possibile durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che forniscono la nicotina in modo discontinuo sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se vengono usati i cerotti devono essere rimossi prima di andare a letto.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina nel bambino a seguito dell'esposizione alla TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

L'uso di preparazioni di TNS a dose discontinua, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin cerotto transdermico non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequenti associati all'uso di NiQuitin sono rappresentati da reazioni nel sito di applicazione. Possono verificarsi altri eventi avversi e possono essere correlati agli effetti farmacologici della nicotina o agli effetti dell'astinenza dal fumo (vedere Proprietà farmacodinamiche).

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, nervosismo, agitazione, instabilità dell'umore, ansia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, insonnia e disturbi del sonno, possono essere correlati ai sintomi di astinenza associati alla cessazione del fumo.

I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare astenia, cefalea, capogiri, tosse o sintomi simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono stati riportati negli studi clinici e/o spontaneamente nella fase di commercializzazione del prodotto.

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
--	---------------------------

Disturbi del sistema immunitario	
<i>non comune</i>	Ipersensibilità ¹
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	
<i>molto comune</i>	disturbi del sonno, fra cui sogni anomali e insonnia
<i>comune</i>	nervosismo
Patologie del sistema nervoso	
<i>molto comune</i>	cefalea, capogiro
<i>comune</i>	tremore
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive ²
Patologie cardiache	
<i>comune</i>	palpitazioni
<i>non comune</i>	tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	dispnea, faringite, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, vomito
<i>comune</i>	dispepsia, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea, secchezza del cavo orale, stipsi
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	aumentata sudorazione
<i>molto raro</i>	dermatite allergica ¹ , dermatite da contatto ¹ , fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>molto comune</i>	reazioni al sito di applicazione ¹
<i>comune</i>	dolore toracico ¹ , dolori all'arto ¹ , dolore, astenia, affaticamento/malessere
<i>non comune</i>	sindrome simil-influenzale

¹ La maggioranza di queste reazioni locali è di modesta entità e si risolve rapidamente in seguito alla rimozione del cerotto. Può manifestarsi dolore o sensazione di pesantezza a livello dell'arto o dell'area di applicazione del cerotto (p.es. torace).

² osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio di NiQuitin o è necessario sospendere l'applicazione.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di un cerotto alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto di nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

Sovradosaggio per esposizione topica

Rimuovere immediatamente il cerotto transdermico o i cerotti transdermici in caso di sovradosaggio o se il paziente mostra segni di sovradosaggio. L'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. La superficie cutanea interessata deve essere lavata con acqua e asciugata. Evitare l'uso di sapone che può aumentare l'assorbimento della nicotina. Dopo la rimozione del cerotto, la nicotina continuerà ad essere rilasciata nel sangue per diverse ore poiché si deposita nella pelle.

Sovradosaggio per esposizione orale

Qualsiasi tipo di assunzione di nicotina deve essere immediatamente interrotta. Il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale della nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina, il più importante alcaloide del tabacco e sostanza naturale con attività sul sistema nervoso autonomo, è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico, e determina effetti rilevanti sia a carico del sistema nervoso centrale che di quello cardiovascolare. La sospensione dell'assunzione di nicotina negli individui nicotino-dipendenti è caratterizzata da un impellente desiderio della sostanza, nervosismo, agitazione, irritabilità, instabilità di umore, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno e della concentrazione, aumento dell'appetito, disturbi somatici minori (cefalea, mialgia, costipazione, stanchezza) ed aumento del peso. I sintomi da astinenza da nicotina, come il desiderio di fumare, possono essere controllati in alcuni individui da livelli plasmatici allo "steady state" più bassi di quelli dovuti al fumo.

Efficacia clinica e sicurezza

In sperimentazioni cliniche controllate, sono stati alleviati i sintomi da astinenza da nicotina, così come il desiderio della sostanza. L'intensità del desiderio di fumare è stata ridotta del 35% a tutte le ore del giorno durante le prime due settimane di astinenza, rispetto al placebo ($p < 0,05$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione transdermica la cute assorbe rapidamente la nicotina rilasciata inizialmente dall'adesivo del cerotto. Le concentrazioni di nicotina nel plasma raggiungono un plateau entro 2-4 ore dall'applicazione iniziale di NiQuitin. Livelli plasmatici relativamente costanti persistono per 24 ore o fino al momento della rimozione del cerotto. Circa il 68% della nicotina rilasciata passa in circolo, mentre il resto viene perduto mediante vaporizzazione dai margini del cerotto.

Ripetute applicazioni giornaliere del cerotto (portato per 24 ore) determinano, dopo il secondo giorno di trattamento, concentrazioni plasmatiche di nicotina dose-dipendenti allo "steady state", che si mantengono tali per tutto il giorno. Questi valori risultano di circa il 30% più elevati di quelli ottenuti dopo un'unica applicazione.

Per i tre dosaggi di NiQuitin le concentrazioni plasmatiche di nicotina risultano proporzionali alla dose. I livelli plasmatici medi di nicotina allo "steady state" risultano approssimativamente di 17 ng/ml per il cerotto da 21 mg/die, 12 ng/ml per quello da 14 mg/die e 6 ng/ml per il cerotto da 7 mg/die. A titolo comparativo, è da sottolineare che fumando sigarette per 30 minuti si ottengono concentrazioni plasmatiche medie di nicotina di circa 44 ng/ml.

Con l'applicazione di NiQuitin, a livello ematico non si osserva il precoce picco di nicotina che si nota con l'inalazione del fumo di sigaretta.

Distribuzione

Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni plasmatiche di nicotina diminuiscono con una apparente emivita media di 3 ore, in confronto alle 2 ore della somministrazione e.v., a causa di un continuo assorbimento della nicotina dal deposito

cutaneo. Nella maggior parte dei pazienti non fumatori non vengono osservati livelli ematici dosabili dopo 10-12 ore dalla rimozione del cerotto.

La somministrazione di nicotina marcata per via endovenosa determina una distribuzione di radioattività proporzionale alla quantità di sangue presente, mentre in nessun organo viene osservato un accumulo di prodotto. Il volume di distribuzione della nicotina risulta approssimativamente di 2,5 l/kg.

Biotrasformazione

Il fegato è l'organo più importante per l'eliminazione della nicotina e la clearance media plasmatica è di circa 1,2 l/min; anche il rene ed il polmone possono metabolizzare la sostanza.

Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina farmacologicamente inattivi. I principali metaboliti sono la cotinina e la trans-3-idrossicotinina. Le concentrazioni plasmatiche della cotinina allo "steady state" risultano 10 volte più elevate di quelle della nicotina. L'emivita della nicotina è di circa 1-2 ore, mentre quella della cotinina oscilla tra 15 e 20 ore.

Eliminazione

Sia la nicotina che i suoi metaboliti sono escreti attraverso il rene e circa il 10% di nicotina viene eliminata inalterata nelle urine. La quantità massima eliminata può raggiungere il 30% in presenza di un flusso urinario massivo e di una elevata acidificazione ($\text{pH} \leq 5$).

L'impiego di NiQuitin non ha evidenziato differenze nella cinetica della nicotina tra uomini e donne. Gli uomini obesi che usano il cerotto hanno valori di AUC e C_{max} significativamente più bassi di quelli osservati in soggetti di peso normale. La regressione lineare di AUC vs peso corporeo totale mostra come previsto una relazione di proporzionalità inversa (l'AUC diminuisce all'aumentare del peso).

La cinetica della nicotina risulta simile per tutte le sedi di applicazione di NiQuitin, sulla parte superiore del corpo e sull'esterno superiore del braccio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben conosciuta e tenuta in considerazione nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno mostrato alcuna evidenza dell'effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato tossicità nella madre e conseguentemente moderata tossicità nel feto. Ulteriori effetti sono stati ritardo nella crescita pre e postnatale e cambiamenti e ritardi nello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti riscontrati si sono verificati soltanto in seguito ad un'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli consigliati nel programma di trattamento con NiQuitin. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Deposito sostanza attiva: etilene vinile acetato copolimero.

Parete dorsale: polietilene/alluminio/polietilene tereftalato/etilene vinile acetato.

Membrana permeabile: film di polietilene.

Strato adesivo e lamina protettiva: laminato adesivo di polisobutilene.

Inchiostro di stampa: FGN-7214 NT20 Inchiostro marrone 465.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è contenuto in una bustina laminata.

7 o 14 cerotti in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I residui di nicotina contenuti nei cerotti usati sono pericolosi per bambini ed animali.

I cerotti usati devono essere piegati a metà con la parte adesiva all'interno, devono essere riposti nella bustina vuota da cui è stato estratto il nuovo cerotto e gettarlo via in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia S.r.l. viale dell'Arte, 25 - 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 cerotti transdermici 21 mg / 24 ore

A.I.C. 034283059

14 cerotti transdermici 21 mg / 24 ore

A.I.C. 034283061

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1999

Data dell'ultimo Rinnovo: Febbraio 2010

12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 7 mg/24 ore cerotti transdermici trasparenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NiQuitin è un sistema a rilascio per uso transdermico, disponibile in cerotti trasparenti da: 7 cm² contenenti 36 mg di nicotina, equivalenti a 5,1 mg/cm² di nicotina e che rilascia 7 mg di nicotina nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ciascun cerotto è rettangolare ed è costituito da un supporto trasparente e una pellicola protettiva che viene rimossa prima dell'uso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina incluso il desiderio compulsivo, agendo quale aiuto per smettere di fumare.

Se possibile, quando si sta smettendo di fumare, NiQuitin deve essere usato unitamente ad un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti è indicato in adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti può essere utilizzato in combinazione con le forme orali di nicotina (NiQuitin pastiglie/pastiglie mini o Niquitinact gomme) in fumatori che hanno avuto una ricaduta dopo la Terapia Nicotinica Sostitutiva (TNS), o quando la monoterapia con una TNS non è sufficiente a controllare il desiderio di fumare, o come trattamento d'elezione in fumatori con una forte dipendenza, come coloro che fumano 10 o più sigarette al giorno. (Vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

I cerotti devono essere utilizzati come di seguito indicato.

Prima di iniziare la terapia i soggetti candidati ad utilizzare nicotina per via transdermica devono desiderare di smettere di fumare. Durante un tentativo di smettere, deve essere fatto ogni sforzo per non fumare in corso di trattamento con NiQuitin.

Si consiglia l'utilizzo di NiQuitin unitamente ad una terapia di supporto comportamentale, poiché tale associazione ha dimostrato di apportare benefici nell'ambito della terapia per smettere di fumare.

In alcuni casi (per esempio in forti fumatori o in coloro che hanno avuto una ricaduta dopo la TNS, o quando una TNS non è sufficiente a controllare il desiderio di fumare – vedere paragrafo 4.1), può essere utile usare anche più di una forma di NiQuitin in concomitanza. Per esempio, fumatori che hanno difficoltà a controllare il desiderio di

fumare quando si usa solo il cerotto possono usare una gomma Niquitinact o una pastiglia/pastiglia mini Niquitin per contrastare l'improvviso desiderio di fumare.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti possono essere utilizzati da soli o in combinazione con NiQuitin 1,5mg/2mg/4mg pastiglie o pastiglie mini o Niquitinact gomme (far riferimento alla posologia della terapia in combinazione dettagliata sotto).

NiQuitin deve essere applicato una volta al giorno, alla stessa ora e preferibilmente appena svegli e lasciato nel sito di applicazione per 24 ore continuative.

La terapia con NiQuitin normalmente inizia con l'applicazione di un cerotto da 21 mg/24 ore e in seguito viene ridotta secondo il seguente schema di trattamento:

dosaggio	durata
<i>prima fase:</i> NiQuitin 21 mg/24 ore	per le prime 6 settimane
<i>seconda fase:</i> NiQuitin 14 mg/24 ore	per le 2 settimane seguenti
<i>terza fase:</i> NiQuitin 7 mg/24 ore	per le ultime 2 settimane

Si raccomanda ai fumatori moderati (che fumano meno di 10 sigarette al giorno) di iniziare la terapia dalla seconda fase (14 mg) per 6 settimane e diminuire la dose utilizzando il cerotto da 7 mg/24 ore per le 2 settimane finali.

I soggetti che utilizzano NiQuitin 21 mg/24 ore e soffrono di eccessivi effetti collaterali, che non si risolvono entro pochi giorni, devono cambiare cerotto ed utilizzare quello da 14 mg/24 ore. Tale dosaggio deve essere mantenuto per le rimanenti 6 settimane prima di passare all'uso di NiQuitin 7 mg/24 ore per 2 settimane. Se i sintomi persistono chiedere consiglio al personale sanitario.

Per ottimizzare i risultati, il trattamento deve completarsi in 10 settimane (8 settimane per i fumatori moderati o per quei pazienti che hanno ridotto il dosaggio come sopra indicato). Il trattamento con NiQuitin può essere esteso oltre 10 settimane se è necessario per mantenere l'astensione dal fumo, comunque chi utilizza i cerotti oltre i 9 mesi deve consultare il personale sanitario.

I soggetti che continuano o riprendono a fumare possono effettuare ulteriori cicli di trattamento con NiQuitin.

Terapia in combinazione: Trattamento con NiQuitin cerotti transdermici trasparenti in combinazione con NiQuitin 1,5mg/2mg/4mg pastiglie e pastiglie mini o Niquitinact gomme.

I fumatori possono combinare i cerotti transdermici e le forme orali di nicotina (gomme, pastiglie ecc.). La combinazione dei cerotti transdermici e le forme orali di nicotina danno una migliore efficacia rispetto all'utilizzo dei soli cerotti transdermici.

Il trattamento dovrebbe iniziare con la determinazione della dose del cerotto – secondo le stesse regole della monoterapia (vedi sotto) – in combinazione con una dose di nicotina orale. L'assunzione giornaliera delle preparazioni orali, quando combinate con i cerotti, è raccomandata essere intorno a 5-6 pezzi. Quando utilizzate in

combinazione, la dose massima giornaliera per le forme orali di 4 mg è 10 pezzi e per le forme orali di 1,5mg/2mg rimane di 15 pezzi.

Dosaggio raccomandato per la terapia in combinazione:

Per fumatori che fumano più di 10 sigarette al giorno		
Periodo	Cerotti	NiQuitin 2mg/4mg pastiglie o Niquitinact 2mg/4mg gomme o NiQuitin 1,5mg/4mg pastiglie mini
Step 1: 6 settimane	NiQuitin 21 mg/24h	Da 5 a 6 pezzi al giorno*
Step 2: 2 settimane	NiQuitin 14 mg/24h	Continuare a usare le pastiglie/pastiglie mini/gomme quando necessario*
Step 3: 2 settimane	NiQuitin 7 mg/24h	
Dopo 10 settimane	Interrompere l'utilizzo di NiQuitin cerotti	Ridurre il numero delle gomme/pastiglie/pastiglie mini, gradualmente. Quando l'uso giornaliero è ridotto a 1-2 pezzi, il trattamento dovrebbe essere interrotto

*I fumatori che fumano più di 20 sigarette, dovrebbero usare il dosaggio orale di 4 mg per le prime 6 settimane. Successivamente ridurre a una dose orale inferiore. La dose giornaliera massima per le forme orali di 4 mg è di 10 pezzi e per le forme orali di 1,5mg/2mg è di 15 pezzi.

Deboli fumatori (coloro che fumano meno di 10 sigarette al giorno)		
Periodo	Cerotti	Niquitinact 2mg gomme /NiQuitin 2mg pastiglie o NiQuitin 1,5mg pastiglie mini
Step 2: 6 settimane	NiQuitin 14 mg/24h	Da 5 a 6 pezzi al giorno [†]
Step 3: 2 settimane	NiQuitin 7 mg/24h	Continuare a usare NiQuitin pastiglie/pastiglie mini o Niquitinact gomme quando necessario [†]
Dopo 8 settimane	Interrompere l'utilizzo di NiQuitin cerotti	Ridurre il numero delle gomme/pastiglie/pastiglie mini, gradualmente. Quando l'uso giornaliero è ridotto a 1-2 pezzi, il trattamento dovrebbe essere interrotto

[†] La dose massima giornaliera delle forme orali di 1,5mg/2mg è di 15 pezzi.

La durata del trattamento dipende dalle esigenze di ogni fumatore. In genere, l'uso delle preparazioni orali di NiQuitin e Niquitinact è di 2-3 mesi, poi l'utilizzo può essere ridotto gradualmente. Quando l'utilizzo giornaliero è ridotto a 1-2 dosi, l'utilizzo dovrebbe essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per adulti presentato sopra per la prima, seconda e terza fase, ma poiché i dati disponibili in merito sono limitati, per questa fascia di età la durata della TNS non deve eccedere le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un prolungamento, consultare il personale sanitario.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Un nuovo cerotto transdermico trasparente NiQuitin deve essere applicato su una diversa zona di cute glabra, pulita ed asciutta. Il cerotto va applicato subito dopo la rimozione del sacchetto protettivo.

Il cerotto deve essere mantenuto sigillato nel suo sacchetto protettivo fino al suo utilizzo. Il cerotto va pressato con forza sulla pelle con il palmo della mano per 10 secondi. Aree dove sono presenti pieghe della pelle dovrebbero essere evitate.

Evitare l'applicazione sulla cute ferita, infiammata o irritata. Dopo 24 ore il cerotto usato deve essere rimosso ed un nuovo cerotto applicato su una zona cutanea diversa dalla precedente.

Il cerotto non deve essere lasciato applicato per più di 24 ore. Si può riutilizzare la stessa zona cutanea dopo almeno 7 giorni. Usare un solo cerotto per volta.

I cerotti possono essere rimossi prima di dormire se si desidera. Tuttavia si consiglia l'uso per 24 ore continue, per ottimizzare l'effetto contro il desiderio mattutino di fumare.

Particolare cura deve essere usata durante l'impiego del cerotto per evitare il contatto con occhi e naso. Lavarsi le mani dopo l'applicazione solo con acqua poiché il sapone può aumentare l'assorbimento della nicotina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

NiQuitin non deve essere utilizzato:

- dai bambini sotto i 12 anni;
- dai non-fumatori;
- dai fumatori occasionali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I ben provati pericoli collegati al fumo hanno una rilevanza notevolmente maggiore praticamente in tutte le circostanze rispetto ai rischi associati all'uso della TNS.

I pazienti ricoverati per infarto miocardico, grave aritmia o disordini cardiovascolari ritenuti instabili dal punto di vista emodinamico, devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici. Se non si riesce, si può ricorrere all'uso di NiQuitin, ma essendo limitati i dati di sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto controllo medico. Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono far uso della TNS normalmente. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti

attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio dei cerotti alla nicotina o è necessario sospenderne l'applicazione.

Disordini gastrointestinali: la TNS può accentuare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale e faringea, gastrite, ulcera gastrica o ulcera peptica.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS dato che il rilascio di catecolamine dovuto alla nicotina può interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Dermatiti atopiche o eczematose (dovute a sensibilizzazione locale causata dal cerotto): nel caso di reazioni locali gravi o persistenti nella sede di applicazione (per esempio grave eritema, prurito o edema) o di reazione cutanea generalizzata (per esempio orticaria o rash cutanei generalizzati) i pazienti devono essere avvisati di sospendere la terapia con NiQuitin ed informare il loro medico.

Sensibilizzazione da contatto: i soggetti affetti da sensibilizzazione da contatto devono essere avvisati che si possono verificare reazioni gravi a seguito dell'impiego di altri prodotti contenenti nicotina oppure del fumo.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista per pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o grave insufficienza renale poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita; ciò può provocare l'aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine
- *Crisi convulsive:* usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano usati impropriamente od ingeriti. I cerotti devono essere piegati in due con la parte adesiva rivolta verso l'interno e eliminati con attenzione.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da terapia nicotinica sostitutiva è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sicurezza nel maneggiamento: NiQuitin è potenzialmente un irritante cutaneo e può causare sensibilizzazione da contatto.

Avvertenze e precauzioni speciali per l'utilizzo della terapia combinata con Niquitin cerotti transdermici trasparenti e le forme orali di NiQuitin e Niquitinact sono le stesse per ogni trattamento singolo (vedere gli RCP per ogni preparazione orale utilizzata in combinazione).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina può aumentare l'effetto emodinamico dell'adenosina.

Si ricorda al personale sanitario che smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo nella crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Cessare di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare sia lo stato di salute della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

Ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole può essere raccomandato dal personale sanitario di ricorrere alla TNS per aiutarle in un tentativo di smettere. Il rischio collegato all'uso della TNS per il feto è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici ed al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterando i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione placenta/feto, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più presto possibile durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che forniscono la nicotina in modo discontinuo sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se vengono usati, i cerotti devono essere rimossi prima di andare a letto.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina nel bambino a seguito dell'esposizione alla TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

L'uso di preparazioni di TNS a dose discontinua, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin cerotto transdermico trasparente non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequenti associati all'uso di NiQuitin sono rappresentati da reazioni cutanee nel sito di applicazione. NiQuitin può causare anche altri effetti indesiderati correlati alle azioni farmacologiche della nicotina o agli effetti dell'astinenza dal fumo (*vedere paragrafo Proprietà Farmacodinamiche*).

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, nervosismo, agitazione, instabilità dell'umore, ansia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, insonnia e disturbi del sonno, possono essere correlati all'astinenza dal fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare astenia, cefalea, capogiri, tosse o sintomi simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono stati riportati negli studi clinici o spontaneamente nella fase di commercializzazione del prodotto.

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>non comune</i>	ipersensibilità ¹
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	
<i>molto comune</i>	disturbi del sonno, fra cui sogni anomali e insonnia
<i>comune</i>	nervosismo
Patologie del sistema nervoso	
<i>molto comune</i>	cefalea, capogiro
<i>comune</i>	tremore
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive ²
Patologie cardiache	

<i>comune</i>	palpitazioni
<i>non comune</i>	tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	dispnea, faringite, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, vomito
<i>comune</i>	dispepsia, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea, secchezza del cavo orale, stipsi
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	aumentata sudorazione
<i>molto raro</i>	dermatite allergica ¹ , dermatite da contatto ¹ , fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>molto comune</i>	reazioni al sito di applicazione ¹
<i>comune</i>	dolore toracico ¹ , dolori all'arto ¹ , dolore, astenia, affaticamento/malessere
<i>non comune</i>	sindrome simil-influenzale

¹La maggior parte delle reazioni locali è di modesta entità e si risolve rapidamente in seguito a rimozione del cerotto. Può manifestarsi dolore o sensazione di pesantezza a livello dell'arto o dell'area di applicazione del cerotto (es. torace).

²osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio di NiQuitin o è necessario sospendere l'applicazione.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aiifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di un cerotto alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto di nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso veloce, debole o irregolare, difficoltà collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

Sovradosaggio per esposizione topica

Rimuovere immediatamente il cerotto transdermico o i cerotti transdermici in caso di sovradosaggio o se il paziente mostra segni di sovradosaggio. L'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. La superficie cutanea interessata deve essere lavata con acqua e asciugata. Evitare l'uso di sapone che può aumentare l'assorbimento della nicotina. Dopo la rimozione del cerotto, la nicotina continuerà ad essere rilasciata nel sangue per diverse ore, poiché si deposita nella pelle.

Sovradosaggio per ingestione

Qualsiasi tipo di assunzione di nicotina deve essere immediatamente interrotta. Il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale della nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da nicotina.

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina, il più importante alcaloide del tabacco e sostanza naturale con attività sul sistema nervoso autonomo, è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico, e determina effetti rilevanti sia a carico del sistema nervoso centrale che di quello cardiovascolare. La sospensione dell'assunzione di nicotina negli individui nicotino-dipendenti è caratterizzata da un impellente desiderio della sostanza, nervosismo, agitazione, irritabilità, instabilità di umore, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno e della concentrazione, aumento dell'appetito, disturbi somatici minori (cefalea, mialgia, costipazione, stanchezza) ed aumento del peso. I sintomi da astinenza da nicotina, come il desiderio di fumare, possono essere controllati in alcuni individui da livelli plasmatici allo "steady state" più bassi di quelli dovuti al fumo.

Efficacia clinica e sicurezza

In sperimentazioni cliniche controllate, NiQuitin è risultato in grado di alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, così come il desiderio della sostanza. NiQuitin rispetto al placebo ($p < 0,05$), riduce del 35% il desiderio di fumare a tutte le ore del giorno durante le prime due settimane di astinenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione transdermica la cute assorbe rapidamente la nicotina rilasciata inizialmente dall'adesivo del cerotto. Le concentrazioni di nicotina nel plasma raggiungono un plateau entro 2-4 ore dall'applicazione iniziale di NiQuitin. Livelli plasmatici relativamente costanti persistono per 24 ore o fino al momento della rimozione del cerotto. Circa il 68% della nicotina rilasciata passa in circolo, mentre il resto viene perduto mediante vaporizzazione dai margini del cerotto.

Ripetute applicazioni giornaliere del cerotto (portato per 24 ore) determinano, dopo il secondo giorno di trattamento, concentrazioni plasmatiche di nicotina dosi dipendenti allo "steady state", che si mantengono tali per tutto il giorno. Questi valori risultano di circa il 30% più elevati di quelli ottenuti dopo un'unica applicazione.

Per i tre dosaggi di NiQuitin le concentrazioni plasmatiche di nicotina risultano proporzionali alla dose. I livelli plasmatici medi di nicotina allo "steady state" risultano approssimativamente di 17 ng/ml per il cerotto da 21 mg/die, 12 ng/ml per quello da 14 mg/die e 6 ng/ml per il cerotto da 7 mg/die. A titolo comparativo, è da sottolineare che fumando sigarette per 30 minuti si ottengono concentrazioni plasmatiche medie di nicotina di circa 44 ng/ml.

Con l'applicazione di NiQuitin, a livello ematico non si osserva il precoce picco di nicotina che si nota con l'inalazione del fumo di sigarette.

Distribuzione

Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni plasmatiche di nicotina diminuiscono con una apparente emivita media di 3 ore, in confronto alle 2 ore della somministrazione iv, a causa di un continuo assorbimento della nicotina dal deposito cutaneo. Nella maggior parte dei pazienti non fumatori non vengono osservati livelli ematici dosabili dopo 10-12 ore dalla rimozione del cerotto.

La somministrazione di nicotina marcata per via endovenosa determina una distribuzione di radioattività proporzionale alla quantità di sangue presente, mentre in nessun organo viene osservato un accumulo di prodotto. Il volume di distribuzione della nicotina risulta approssimativamente di 2,5 l/kg.

Biotrasformazione

Il fegato è l'organo più importante per l'eliminazione della nicotina e la clearance media plasmatica è di circa 1,2 l/min; anche il rene ed il polmone possono metabolizzare la sostanza.

Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina farmacologicamente inattivi. I principali metaboliti sono la cotinina e la trans-3-idrossicotinina. Le concentrazioni plasmatiche della cotinina allo "steady state" risultano 10 volte più elevate di quelle

della nicotina. L'emivita della nicotina è di circa 1-2 ore, mentre quella della cotinina oscilla tra 15 e 20 ore.

Eliminazione

Sia la nicotina che i suoi metaboliti sono escreti attraverso il rene e circa il 10% di nicotina viene eliminata immodificata nelle urine. La quantità massima eliminata può raggiungere il 30% in presenza di un flusso urinario massivo e di una elevata acidificazione ($\text{pH} \leq 5$).

L'impiego di NiQuitin non ha evidenziato differenze nella cinetica della nicotina tra uomini e donne. Gli uomini obesi che usano il cerotto hanno valori di AUC e C_{max} significativamente più bassi di quelli osservati in soggetti di peso normale. La regressione lineare di AUC vs peso corporeo totale mostra come previsto una relazione di proporzionalità inversa (l'AUC diminuisce all'aumentare del peso).

La cinetica della nicotina risulta simile per tutte le sedi di applicazione di NiQuitin sulla parte superiore del corpo e sull'esterno superiore del braccio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben conosciuta e tenuta in considerazione nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenicità non hanno mostrato alcuna evidenza dell'effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato tossicità nella madre e conseguentemente moderata tossicità nel feto. Ulteriori effetti sono stati ritardo nella crescita pre e post-natale e cambiamenti e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti riscontrati si sono verificati soltanto in seguito ad una esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli consigliati nel programma di trattamento con NiQuitin. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Deposito sostanza attiva: etilene vinile acetato copolimero.

Parete dorsale: polietilene tereftalato/etilene vinile acetato.

Membrana permeabile: film di polietilene.

Strato adesivo e lamina protettiva: laminato adesivo di polisobutilene

Inchiostro di stampa: 3015Z-009L Inchiostro Bianco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è contenuto in una bustina laminata.

7, 14, 21, 28 o 42 cerotti in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

I residui di nicotina contenuti nei cerotti usati sono pericolosi per bambini ed animali.

I cerotti usati devono essere piegati a metà con la parte adesiva all'interno, devono essere riposti nella bustina vuota da cui è stato estratto il nuovo cerotto e gettarlo via in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. Perrigo Italia S.r.l. viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma

9. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 cerotti transdermici trasparenti 7 mg / 24 ore AIC 034283198

14 cerotti transdermici trasparenti 7 mg / 24 ore AIC 034283200

21 cerotti transdermici trasparenti 7 mg / 24 ore AIC 034283212

28 cerotti transdermici trasparenti 7 mg / 24 ore AIC 034283224

42 cerotti transdermici trasparenti 7 mg / 24 ore AIC 034283236

10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Decreto AIC/UAC n. 999 del 15.07.2004 - GU n. 174 del 27.07.2004

Data dell'ultimo Rinnovo: Ottobre 2006 (chiusura a livello EU)

11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

12. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 14 mg/24 ore cerotti transdermici trasparenti

13. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NiQuitin è un sistema a rilascio per uso transdermico, disponibile in cerotti trasparenti da: 15 cm² contenenti 78 mg di nicotina, equivalenti a 5,1 mg/cm² di nicotina e che rilascia 14 mg di nicotina nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

14. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ciascun cerotto è rettangolare ed è costituito da un supporto trasparente e una pellicola protettiva che viene rimossa prima dell'uso.

15. INFORMAZIONI CLINICHE

15.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina incluso il desiderio compulsivo, agendo quale aiuto per smettere di fumare.

Se possibile, quando si sta smettendo di fumare, NiQuitin deve essere usato unitamente ad un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti è indicato in adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti può essere utilizzato in combinazione con le forme orali di nicotina (NiQuitin pastiglie/pastiglie mini o Niquitinact gomme) in fumatori che hanno avuto una ricaduta dopo la Terapia Nicotinica Sostitutiva (TNS), o quando la monoterapia con una TNS non è sufficiente a controllare il desiderio di fumare, o come trattamento d'elezione in fumatori con una forte dipendenza, come coloro che fumano 10 o più sigarette al giorno. (Vedere paragrafo 4.2).

15.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

I cerotti devono essere utilizzati come di seguito indicato.

Prima di iniziare la terapia i soggetti candidati ad utilizzare nicotina per via transdermica devono desiderare di smettere di fumare. Durante un tentativo di smettere, deve essere fatto ogni sforzo per non fumare in corso di trattamento con NiQuitin.

Si consiglia l'utilizzo di NiQuitin unitamente ad una terapia di supporto comportamentale, poiché tale associazione ha dimostrato di apportare benefici nell'ambito della terapia per smettere di fumare.

In alcuni casi (per esempio in forti fumatori o in coloro che hanno avuto una ricaduta dopo la TNS, o quando una TNS non è sufficiente a controllare il desiderio di fumare –

vedere paragrafo 4.1), può essere utile usare anche più di una forma di NiQuitin in concomitanza. Per esempio, fumatori che hanno difficoltà a controllare il desiderio di fumare quando si usa solo il cerotto possono usare una gomma Niquitinact o una pastiglia/pastiglia mini Niquitin per contrastare l'improvviso desiderio di fumare.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti possono essere utilizzati da soli o in combinazione con NiQuitin 1,5mg/2mg/4mg pastiglie o pastiglie mini o Niquitinact gomme (far riferimento alla posologia della terapia in combinazione dettagliata sotto).

NiQuitin deve essere applicato una volta al giorno, alla stessa ora e preferibilmente appena svegli e lasciato nel sito di applicazione per 24 ore continuative.

La terapia con NiQuitin normalmente inizia con l'applicazione di un cerotto da 21 mg/24 ore e in seguito viene ridotta secondo il seguente schema di trattamento:

dosaggio	durata
<i>prima fase:</i> NiQuitin 21 mg/24 ore	per le prime 6 settimane
<i>seconda fase:</i> NiQuitin 14 mg/24 ore	per le 2 settimane seguenti
<i>terza fase:</i> NiQuitin 7 mg/24 ore	per le ultime 2 settimane

Si raccomanda ai fumatori moderati (che fumano meno di 10 sigarette al giorno) di iniziare la terapia dalla seconda fase (14 mg) per 6 settimane e diminuire la dose utilizzando il cerotto da 7 mg/24 ore per le 2 settimane finali.

I soggetti che utilizzano NiQuitin 21 mg/24 ore e soffrono di eccessivi effetti collaterali, che non si risolvono entro pochi giorni, devono cambiare cerotto ed utilizzare quello da 14 mg/24 ore. Tale dosaggio deve essere mantenuto per le rimanenti 6 settimane prima di passare all'uso di NiQuitin 7 mg/24 ore per 2 settimane. Se i sintomi persistono chiedere consiglio al personale sanitario.

Per ottimizzare i risultati, il trattamento deve completarsi in 10 settimane (8 settimane per i fumatori moderati o per quei pazienti che hanno ridotto il dosaggio come sopra indicato). Il trattamento con NiQuitin può essere esteso oltre 10 settimane se è necessario per mantenere l'astensione dal fumo, comunque chi utilizza i cerotti oltre i 9 mesi deve consultare il personale sanitario.

I soggetti che continuano o riprendono a fumare possono effettuare ulteriori cicli di trattamento con NiQuitin.

Terapia in combinazione: Trattamento con NiQuitin cerotti transdermici trasparenti in combinazione con NiQuitin 1,5mg/2mg/4mg pastiglie e pastiglie mini o Niquitinact gomme.

I fumatori possono combinare i cerotti transdermici e le forme orali di nicotina (gomme, pastiglie ecc.). La combinazione dei cerotti transdermici e le forme orali di nicotina danno una migliore efficacia rispetto all'utilizzo dei soli cerotti transdermici.

Il trattamento dovrebbe iniziare con la determinazione della dose del cerotto – secondo le stesse regole della monoterapia (vedi sotto) – in combinazione con una dose di

nicotina orale. L'assunzione giornaliera delle preparazioni orali, quando combinate con i cerotti, è raccomandata essere intorno a 5-6 pezzi. Quando utilizzate in combinazione, la dose massima giornaliera per le forme orali di 4 mg è 10 pezzi e per le forme orali di 1,5mg/2mg rimane di 15 pezzi.

Dosaggio raccomandato per la terapia in combinazione:

Per fumatori che fumano più di 10 sigarette al giorno		
Periodo	Cerotti	NiQuitin 2mg/4mg pastiglie o Niquitinact 2mg/4mg gomme o NiQuitin 1,5mg/4mg pastiglie mini
Step 1: 6 settimane	NiQuitin 21 mg/24h	Da 5 a 6 pezzi al giorno*
Step 2: 2 settimane	NiQuitin 14 mg/24h	Continuare a usare le pastiglie/pastiglie mini/gomme quando necessario*
Step 3: 2 settimane	NiQuitin 7 mg/24h	
Dopo 10 settimane	Interrompere l'utilizzo di NiQuitin cerotti	Ridurre il numero delle gomme/pastiglie/pastiglie mini, gradualmente. Quando l'uso giornaliero è ridotto a 1-2 pezzi, il trattamento dovrebbe essere interrotto

I fumatori che fumano più di 20 sigarette, dovrebbero usare il dosaggio orale di 4 mg per le prime 6 settimane. Successivamente ridurre a una dose orale inferiore. La dose giornaliera massima per le forme orali di 4 mg è di 10 pezzi e per le forme orali di 1,5mg/2mg è di 15 pezzi.

Deboli fumatori (coloro che fumano meno di 10 sigarette al giorno)		
Periodo	Cerotti	Niquitinact 2mg gomme /NiQuitin 2mg pastiglie o NiQuitin 1,5mg pastiglie mini
Step 2: 6 settimane	NiQuitin 14 mg/24h	Da 5 a 6 pezzi al giorno [†]
Step 3: 2 settimane	NiQuitin 7 mg/24h	Continuare a usare NiQuitin pastiglie/pastiglie mini o Niquitinact gomme quando necessario [†]
Dopo 8 settimane	Interrompere l'utilizzo di NiQuitin cerotti	Ridurre il numero delle gomme/pastiglie/pastiglie mini, gradualmente. Quando l'uso giornaliero è ridotto a 1-2 pezzi, il trattamento dovrebbe essere interrotto

[†] La dose massima giornaliera delle forme orali di 1,5mg/2mg è di 15 pezzi.

La durata del trattamento dipende dalle esigenze di ogni fumatore. In genere, l'uso delle preparazioni orali di NiQuitin e Niquitinact è di 2-3 mesi, poi l'utilizzo può essere ridotto gradualmente. Quando l'utilizzo giornaliero è ridotto a 1-2 dosi, l'utilizzo dovrebbe essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per adulti presentato sopra per la prima, seconda e terza fase, ma poiché i dati disponibili in merito sono limitati, per questa fascia di età la durata della TNS non deve eccedere le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un prolungamento, consultare il personale sanitario.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Un nuovo cerotto transdermico trasparente NiQuitin deve essere applicato su una diversa zona di cute glabra, pulita ed asciutta. Il cerotto va applicato subito dopo la rimozione del sacchetto protettivo.

Il cerotto deve essere mantenuto sigillato nel suo sacchetto protettivo fino al suo utilizzo. Il cerotto va pressato con forza sulla pelle con il palmo della mano per 10 secondi. Aree dove sono presenti pieghe della pelle dovrebbero essere evitate.

Evitare l'applicazione sulla cute ferita, infiammata o irritata. Dopo 24 ore il cerotto usato deve essere rimosso ed un nuovo cerotto applicato su una zona cutanea diversa dalla precedente.

Il cerotto non deve essere lasciato applicato per più di 24 ore. Si può riutilizzare la stessa zona cutanea dopo almeno 7 giorni. Usare un solo cerotto per volta.

I cerotti possono essere rimossi prima di dormire se si desidera. Tuttavia si consiglia l'uso per 24 ore continue, per ottimizzare l'effetto contro il desiderio mattutino di fumare.

Particolare cura deve essere usata durante l'impiego del cerotto per evitare il contatto con occhi e naso. Lavarsi le mani dopo l'applicazione solo con acqua poiché il sapone può aumentare l'assorbimento della nicotina.

15.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

NiQuitin non deve essere utilizzato:

- dai bambini sotto i 12 anni;
- dai non-fumatori;
- dai fumatori occasionali.

15.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I ben provati pericoli collegati al fumo hanno una rilevanza notevolmente maggiore praticamente in tutte le circostanze rispetto ai rischi associati all'uso della TNS.

I pazienti ricoverati per infarto miocardico, grave aritmia o disordini cardiovascolari ritenuti instabili dal punto di vista emodinamico, devono essere incoraggiati a smettere

di fumare mediante interventi non-farmacologici. Se non si riesce, si può ricorrere all'uso di NiQuitin, ma essendo limitati i dati di sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto controllo medico. Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono far uso della TNS normalmente. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio dei cerotti alla nicotina o è necessario sospenderne l'applicazione.

Disordini gastrointestinali: la TNS può accentuare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale e faringea, gastrite, ulcera gastrica o ulcera peptica.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS dato che il rilascio di catecolamine dovuto alla nicotina può interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Dermatiti atopiche o eczematose (dovute a sensibilizzazione locale causata dal cerotto): nel caso di reazioni locali gravi o persistenti nella sede di applicazione (per esempio grave eritema, prurito o edema) o di reazione cutanea generalizzata (per esempio orticaria o rash cutanei generalizzati) i pazienti devono essere avvisati di sospendere la terapia con NiQuitin ed informare il loro medico.

Sensibilizzazione da contatto: i soggetti affetti da sensibilizzazione da contatto devono essere avvisati che si possono verificare reazioni gravi a seguito dell'impiego di altri prodotti contenenti nicotina oppure del fumo.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista per pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o grave insufficienza renale poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita; ciò può provocare l'aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine
- *Crisi convulsive:* usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde

evitare che vengano usati impropriamente od ingeriti. I cerotti devono essere piegati in due con la parte adesiva rivolta verso l'interno e eliminati con attenzione.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da terapia nicotica sostitutiva è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sicurezza nel maneggiamento: NiQuitin è potenzialmente un irritante cutaneo e può causare sensibilizzazione da contatto.

Avvertenze e precauzioni speciali per l'utilizzo della terapia combinata con Niquitin cerotti transdermici trasparenti e le forme orali di NiQuitin e Niquitinact sono le stesse per ogni trattamento singolo (vedere gli RCP per ogni preparazione orale utilizzata in combinazione).

15.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina può aumentare l'effetto emodinamico dell'adenosina.

Si ricorda al personale sanitario che smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

15.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo nella crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Cessare di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare sia lo stato di salute della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

Ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS.

Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole può essere raccomandato dal personale sanitario di ricorrere alla TNS per aiutarle in un tentativo di smettere. Il rischio collegato all'uso della TNS per il feto è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici ed al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterando i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione placenta/feto, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più presto possibile durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che forniscono la nicotina in modo discontinuo sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se vengono usati, i cerotti devono essere rimossi prima di andare a letto.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina nel bambino a seguito dell'esposizione alla TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

L'uso di preparazioni di TNS a dose discontinua, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3.

15.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin cerotto transdermico trasparente non influenza o influenza in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

15.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), non nota (frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequenti associati all'uso di NiQuitin sono rappresentati da reazioni cutanee nel sito di applicazione. NiQuitin può causare anche altri effetti indesiderati correlati alle azioni farmacologiche della nicotina o agli effetti dell'astinenza dal fumo (*vedere paragrafo Proprietà Farmacodinamiche*).

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, nervosismo, agitazione, instabilità dell'umore, ansia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, insonnia e disturbi del sonno, possono essere correlati all'astinenza dal fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare astenia, cefalea, capogiri, tosse o sintomi simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono stati riportati negli studi clinici o spontaneamente nella fase di commercializzazione del prodotto.

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>non comune</i>	ipersensibilità ¹
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	
<i>molto comune</i>	disturbi del sonno, fra cui sogni anomali e insonnia
<i>comune</i>	nervosismo
Patologie del sistema nervoso	
<i>molto comune</i>	cefalea, capogiro

<i>comune</i>	tremore
Non noto	Crisi convulsive ²
Patologie cardiache	
<i>comune</i>	palpitazioni
<i>non comune</i>	tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	dispnea, faringite, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, vomito
<i>comune</i>	dispepsia, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea, secchezza del cavo orale, stipsi
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	aumentata sudorazione
<i>molto raro</i>	dermatite allergica ¹ , dermatite da contatto ¹ , fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>molto comune</i>	reazioni al sito di applicazione ¹
<i>comune</i>	dolore toracico ¹ , dolori all'arto ¹ , dolore, astenia, affaticamento/malessere
<i>non comune</i>	sindrome simil-influenzale

¹ La maggior parte delle reazioni locali è di modesta entità e si risolve rapidamente in seguito a rimozione del cerotto. Può manifestarsi dolore o sensazione di pesantezza a livello dell'arto o dell'area di applicazione del cerotto (es. torace).

² osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio di NiQuitin o è necessario sospendere l'applicazione.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo di età adolescente rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

15.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di un cerotto alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto di nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso veloce, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

Sovradosaggio per esposizione topica

Rimuovere immediatamente il cerotto transdermico o i cerotti transdermici in caso di sovradosaggio o se il paziente mostra segni di sovradosaggio. L'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. La superficie cutanea interessata deve essere lavata con acqua e asciugata. Evitare l'uso di sapone che può aumentare l'assorbimento della nicotina. Dopo la rimozione del cerotto, la nicotina continuerà ad essere rilasciata nel sangue per diverse ore, poiché si deposita nella pelle.

Sovradosaggio per ingestione

Qualsiasi tipo di assunzione di nicotina deve essere immediatamente interrotta. Il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale della nicotina.

16. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

16.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da nicotina.

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina, il più importante alcaloide del tabacco e sostanza naturale con attività sul sistema nervoso autonomo, è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico, e determina effetti rilevanti sia a carico del sistema nervoso centrale che di quello cardiovascolare. La sospensione dell'assunzione di nicotina negli individui nicotino-dipendenti è caratterizzata da un impellente desiderio della sostanza, nervosismo, agitazione, irritabilità, instabilità di umore, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno e della concentrazione, aumento dell'appetito, disturbi somatici minori

(cefalea, mialgia, costipazione, stanchezza) ed aumento del peso. I sintomi da astinenza da nicotina, come il desiderio di fumare, possono essere controllati in alcuni individui da livelli plasmatici allo “steady state” più bassi di quelli dovuti al fumo.

Efficacia clinica e sicurezza

In sperimentazioni cliniche controllate, NiQuitin è risultato in grado di alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, così come il desiderio della sostanza. NiQuitin rispetto al placebo ($p < 0,05$), riduce del 35% il desiderio di fumare a tutte le ore del giorno durante le prime due settimane di astinenza.

16.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione transdermica la cute assorbe rapidamente la nicotina rilasciata inizialmente dall'adesivo del cerotto. Le concentrazioni di nicotina nel plasma raggiungono un plateau entro 2-4 ore dall'applicazione iniziale di NiQuitin. Livelli plasmatici relativamente costanti persistono per 24 ore o fino al momento della rimozione del cerotto. Circa il 68% della nicotina rilasciata passa in circolo, mentre il resto viene perduto mediante vaporizzazione dai margini del cerotto.

Ripetute applicazioni giornaliere del cerotto (portato per 24 ore) determinano, dopo il secondo giorno di trattamento, concentrazioni plasmatiche di nicotina dosi dipendenti allo “steady state”, che si mantengono tali per tutto il giorno. Questi valori risultano di circa il 30% più elevati di quelli ottenuti dopo un'unica applicazione.

Per i tre dosaggi di NiQuitin le concentrazioni plasmatiche di nicotina risultano proporzionali alla dose. I livelli plasmatici medi di nicotina allo “steady state” risultano approssimativamente di 17 ng/ml per il cerotto da 21 mg/die, 12 ng/ml per quello da 14 mg/die e 6 ng/ml per il cerotto da 7 mg/die. A titolo comparativo, è da sottolineare che fumando sigarette per 30 minuti si ottengono concentrazioni plasmatiche medie di nicotina di circa 44 ng/ml.

Con l'applicazione di NiQuitin, a livello ematico non si osserva il precoce picco di nicotina che si nota con l'inalazione del fumo di sigarette.

Distribuzione

Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni plasmatiche di nicotina diminuiscono con una apparente emivita media di 3 ore, in confronto alle 2 ore della somministrazione iv, a causa di un continuo assorbimento della nicotina dal deposito cutaneo. Nella maggior parte dei pazienti non fumatori non vengono osservati livelli ematici dosabili dopo 10-12 ore dalla rimozione del cerotto.

La somministrazione di nicotina marcata per via endovenosa determina una distribuzione di radioattività proporzionale alla quantità di sangue presente, mentre in nessun organo viene osservato un accumulo di prodotto. Il volume di distribuzione della nicotina risulta approssimativamente di 2,5 l/kg.

Biotrasformazione

Il fegato è l'organo più importante per l'eliminazione della nicotina e la clearance media plasmatica è di circa 1,2 l/min; anche il rene ed il polmone possono metabolizzare la sostanza.

Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina farmacologicamente inattivi. I principali metaboliti sono la cotinina e la trans-3-idrossicotinina. Le concentrazioni plasmatiche della cotinina allo "steady state" risultano 10 volte più elevate di quelle della nicotina. L'emivita della nicotina è di circa 1-2 ore, mentre quella della cotinina oscilla tra 15 e 20 ore.

Eliminazione

Sia la nicotina che i suoi metaboliti sono escreti attraverso il rene e circa il 10% di nicotina viene eliminata immodificata nelle urine. La quantità massima eliminata può raggiungere il 30% in presenza di un flusso urinario massivo e di una elevata acidificazione ($\text{pH} \leq 5$)

L'impiego di NiQuitin non ha evidenziato differenze nella cinetica della nicotina tra uomini e donne. Gli uomini obesi che usano il cerotto hanno valori di AUC e C_{\max} significativamente più bassi di quelli osservati in soggetti di peso normale. La regressione lineare di AUC vs peso corporeo totale mostra come previsto una relazione di proporzionalità inversa (l'AUC diminuisce all'aumentare del peso).

La cinetica della nicotina risulta simile per tutte le sedi di applicazione di NiQuitin sulla parte superiore del corpo e sull'esterno superiore del braccio.

16.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben conosciuta e tenuta in considerazione nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenicità non hanno mostrato alcuna evidenza dell'effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato tossicità nella madre e conseguentemente moderata tossicità nel feto. Ulteriori effetti sono stati ritardo nella crescita pre e post-natale e cambiamenti e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti riscontrati si sono verificati soltanto in seguito ad una esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli consigliati nel programma di trattamento con NiQuitin. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

17. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

17.1 Elenco degli eccipienti

Deposito sostanza attiva: etilene vinile acetato copolimero.

Parete dorsale: polietilene tereftalato/etilene vinile acetato.

Membrana permeabile: film di polietilene.

Strato adesivo e lamina protettiva: laminato adesivo di polisobutilene

Inchiostro di stampa: 3015Z-009L Inchiostro Bianco.

17.2 Incompatibilità

Non pertinente.

17.3 Periodo di validità

3anni

17.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

17.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è contenuto in una bustina laminata.

7, 14, 21, 28 o 42 cerotti in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

17.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

I residui di nicotina contenuti nei cerotti usati sono pericolosi per bambini ed animali.

I cerotti usati devono essere piegati a metà con la parte adesiva all'interno, devono essere riposti nella bustina vuota da cui è stato estratto il nuovo cerotto e gettarlo via in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

18. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia S.r.l. viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma

19. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 cerotti transdermici trasparenti 14 mg / 24 ore	AIC 034283248
---	---------------

14 cerotti transdermici trasparenti 14 mg / 24 ore	AIC 034283251
--	---------------

21 cerotti transdermici trasparenti 14 mg / 24 ore	AIC 034283263
--	---------------

28 cerotti transdermici trasparenti 14 mg / 24 ore	AIC 034283275
--	---------------

42 cerotti transdermici trasparenti 14 mg / 24 ore	AIC 034283287
--	---------------

20. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Decreto AIC/UAC n. 999 del 15.07.2004 - GU n. 174 del 27.07.2004

Data dell'ultimo Rinnovo: Ottobre 2006 (chiusura a livello EU)

21. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

22. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 21 mg/24 ore cerotti transdermici trasparenti

23. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NiQuitin è un sistema a rilascio per uso transdermico, disponibile in cerotti trasparenti da: 22 cm² contenenti 114 mg di nicotina, equivalenti a 5,1 mg/cm² di nicotina e che rilascia 21 mg di nicotina nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

24. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ciascun cerotto è rettangolare ed è costituito da un supporto trasparente e una pellicola protettiva che viene rimossa prima dell'uso.

25. INFORMAZIONI CLINICHE

25.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina incluso il desiderio compulsivo, agendo quale aiuto per smettere di fumare.

Se possibile, quando si sta smettendo di fumare, NiQuitin deve essere usato unitamente ad un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti è indicato in adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti può essere utilizzato in combinazione con le forme orali di nicotina (NiQuitin pastiglie/pastiglie mini o Niquitinact gomme) in fumatori che hanno avuto una ricaduta dopo la Terapia Nicotinica Sostitutiva (TNS), o quando la monoterapia con una TNS non è sufficiente a controllare il desiderio di fumare, o come trattamento d'elezione in fumatori con una forte dipendenza, come coloro che fumano 10 o più sigarette al giorno. (Vedere paragrafo 4.2).

25.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

I cerotti devono essere utilizzati come di seguito indicato.

Prima di iniziare la terapia i soggetti candidati ad utilizzare nicotina per via transdermica devono desiderare di smettere di fumare. Durante un tentativo di smettere, deve essere fatto ogni sforzo per non fumare in corso di trattamento con NiQuitin.

Si consiglia l'utilizzo di NiQuitin unitamente ad una terapia di supporto comportamentale, poiché tale associazione ha dimostrato di apportare benefici nell'ambito della terapia per smettere di fumare.

In alcuni casi (per esempio in forti fumatori o in coloro che hanno avuto una ricaduta dopo la TNS, o quando una TNS non è sufficiente a controllare il desiderio di fumare – vedere paragrafo 4.1), può essere utile usare anche più di una forma di NiQuitin in

concomitanza. Per esempio, fumatori che hanno difficoltà a controllare il desiderio di fumare quando si usa solo il cerotto possono usare una gomma Niquitinact o una pastiglia/pastiglia mini Niquitin per contrastare l'improvviso desiderio di fumare.

NiQuitin cerotti transdermici trasparenti possono essere utilizzati da soli o in combinazione con NiQuitin 1,5mg/2mg/4mg pastiglie o pastiglie mini e Niquitinact 1,5mg/4mg (far riferimento alla posologia della terapia in combinazione dettagliata sotto).

NiQuitin deve essere applicato una volta al giorno, alla stessa ora e preferibilmente appena svegli e lasciato nel sito di applicazione per 24 ore continuative.

La terapia con NiQuitin normalmente inizia con l'applicazione di un cerotto da 21 mg/24 ore e in seguito viene ridotta secondo il seguente schema di trattamento:

dosaggio	durata
<i>prima fase:</i> NiQuitin 21 mg/24 ore	per le prime 6 settimane
<i>seconda fase:</i> NiQuitin 14 mg/24 ore	per le 2 settimane seguenti
<i>terza fase:</i> NiQuitin 7 mg/24 ore	per le ultime 2 settimane

Si raccomanda ai fumatori moderati (che fumano meno di 10 sigarette al giorno) di iniziare la terapia dalla seconda fase (14 mg) per 6 settimane e diminuire la dose utilizzando il cerotto da 7 mg/24 ore per le 2 settimane finali.

I soggetti che utilizzano NiQuitin 21 mg/24 ore e soffrono di eccessivi effetti collaterali, che non si risolvono entro pochi giorni, devono cambiare cerotto ed utilizzare quello da 14 mg/24 ore. Tale dosaggio deve essere mantenuto per le rimanenti 6 settimane prima di passare all'uso di NiQuitin 7 mg/24 ore per 2 settimane. Se i sintomi persistono chiedere consiglio al personale sanitario.

Per ottimizzare i risultati, il trattamento deve completarsi in 10 settimane (8 settimane per i fumatori moderati o per quei pazienti che hanno ridotto il dosaggio come sopra indicato). Il trattamento con NiQuitin può essere esteso oltre 10 settimane se è necessario per mantenere l'astensione dal fumo, comunque chi utilizza i cerotti oltre i 9 mesi deve consultare il personale sanitario.

I soggetti che continuano o riprendono a fumare possono effettuare ulteriori cicli di trattamento con NiQuitin.

Terapia in combinazione: Trattamento con NiQuitin cerotti transdermici trasparenti in combinazione con NiQuitin 1,5mg/2mg/4mg pastiglie e pastiglie mini o Niquitinact 1,5mg/4mg gomme.

I fumatori possono combinare i cerotti transdermici e le forme orali di nicotina (gomme, pastiglie ecc.). La combinazione dei cerotti transdermici e le forme orali di nicotina danno una migliore efficacia rispetto all'utilizzo dei soli cerotti transdermici.

Il trattamento dovrebbe iniziare con la determinazione della dose del cerotto – secondo le stesse regole della monoterapia (vedi sotto) – in combinazione con una dose di nicotina orale. L'assunzione giornaliera delle preparazioni orali, quando combinate con i cerotti, è raccomandata essere intorno a 5-6 pezzi. Quando utilizzate in

combinazione, la dose massima giornaliera per le forme orali di 4 mg è 10 pezzi e per le forme orali di 1,5mg/2mg rimane di 15 pezzi.

Dosaggio raccomandato per la terapia in combinazione:

Per fumatori che fumano più di 10 sigarette al giorno		
Periodo	Cerotti	NiQuitin 2mg/4mg pastiglie o Niquitinact 2mg/4mg gomme o NiQuitin 1,5mg/4mg pastiglie mini
Step 1: 6 settimane	NiQuitin 21 mg/24h	Da 5 a 6 pezzi al giorno*
Step 2: 2 settimane	NiQuitin 14 mg/24h	Continuare a usare le pastiglie/pastiglie mini/gomme quando necessario*
Step 3: 2 settimane	NiQuitin 7 mg/24h	
Dopo 10 settimane	Interrompere l'utilizzo di NiQuitin cerotti	Ridurre il numero delle gomme/pastiglie/pastiglie mini, gradualmente. Quando l'uso giornaliero è ridotto a 1-2 pezzi, il trattamento dovrebbe essere interrotto

*I fumatori che fumano più di 20 sigarette, dovrebbero usare il dosaggio orale di 4 mg per le prime 6 settimane. Successivamente ridurre a una dose orale inferiore. La dose giornaliera massima per le forme orali di 4 mg è di 10 pezzi e per le forme orali di 1,5mg/2mg è di 15 pezzi.

Deboli fumatori (coloro che fumano meno di 10 sigarette al giorno)		
Periodo	Cerotti	Niquitinact 2mg gomme /NiQuitin 2mg pastiglie o NiQuitin 1,5mg pastiglie mini
Step 2: 6 settimane	NiQuitin 14 mg/24h	Da 5 a 6 pezzi al giorno [†]
Step 3: 2 settimane	NiQuitin 7 mg/24h	Continuare a usare NiQuitin pastiglie/pastiglie mini o Niquitinact gomme quando necessario [†]
Dopo 8 settimane	Interrompere l'utilizzo di NiQuitin cerotti	Ridurre il numero delle gomme/pastiglie/pastiglie mini, gradualmente. Quando l'uso giornaliero è ridotto a 1-2 pezzi, il trattamento dovrebbe essere interrotto

[†] La dose massima giornaliera delle forme orali di 1,5mg/2mg è di 15 pezzi.

La durata del trattamento dipende dalle esigenze di ogni fumatore. In genere, l'uso delle preparazioni orali di NiQuitin e Niquitinact è di 2-3 mesi, poi l'utilizzo può essere ridotto gradualmente. Quando l'utilizzo giornaliero è ridotto a 1-2 dosi, l'utilizzo dovrebbe essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per adulti presentato sopra per la prima, seconda e terza fase, ma poiché i dati disponibili in merito sono limitati, per questa fascia di età la durata della TNS non deve eccedere le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un prolungamento, consultare il personale sanitario.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Un nuovo cerotto transdermico trasparente NiQuitin deve essere applicato su una diversa zona di cute glabra, pulita ed asciutta. Il cerotto va applicato subito dopo la rimozione del sacchetto protettivo.

Il cerotto deve essere mantenuto sigillato nel suo sacchetto protettivo fino al suo utilizzo. Il cerotto va pressato con forza sulla pelle con il palmo della mano per 10 secondi. Aree dove sono presenti pieghe della pelle dovrebbero essere evitate.

Evitare l'applicazione sulla cute ferita, infiammata o irritata. Dopo 24 ore il cerotto usato deve essere rimosso ed un nuovo cerotto applicato su una zona cutanea diversa dalla precedente.

Il cerotto non deve essere lasciato applicato per più di 24 ore. Si può riutilizzare la stessa zona cutanea dopo almeno 7 giorni. Usare un solo cerotto per volta.

I cerotti possono essere rimossi prima di dormire se si desidera. Tuttavia si consiglia l'uso per 24 ore continue, per ottimizzare l'effetto contro il desiderio mattutino di fumare.

Particolare cura deve essere usata durante l'impiego del cerotto per evitare il contatto con occhi e naso. Lavarsi le mani dopo l'applicazione solo con acqua poiché il sapone può aumentare l'assorbimento della nicotina.

25.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

NiQuitin non deve essere utilizzato:

- dai bambini sotto i 12 anni;
- dai non-fumatori;
- dai fumatori occasionali.

25.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I ben provati pericoli collegati al fumo hanno una rilevanza notevolmente maggiore praticamente in tutte le circostanze rispetto ai rischi associati all'uso della TNS.

I pazienti ricoverati per infarto miocardico, grave aritmia o disordini cardiovascolari ritenuti instabili dal punto di vista emodinamico, devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici. Se non si riesce, si può ricorrere all'uso di NiQuitin, ma essendo limitati i dati di sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto controllo medico. Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono far uso della TNS normalmente. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti

attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio dei cerotti alla nicotina o è necessario sospenderne l'applicazione.

Disordini gastrointestinali: la TNS può accentuare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale e faringea, gastrite, ulcera gastrica o ulcera peptica.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS dato che il rilascio di catecolamine dovuto alla nicotina può interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Dermatiti atopiche o eczematose (dovute a sensibilizzazione locale causata dal cerotto): nel caso di reazioni locali gravi o persistenti nella sede di applicazione (per esempio grave eritema, prurito o edema) o di reazione cutanea generalizzata (per esempio orticaria o rash cutanei generalizzati) i pazienti devono essere avvisati di sospendere la terapia con NiQuitin ed informare il loro medico.

Sensibilizzazione da contatto: i soggetti affetti da sensibilizzazione da contatto devono essere avvisati che si possono verificare reazioni gravi a seguito dell'impiego di altri prodotti contenenti nicotina oppure del fumo.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista per pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o grave insufficienza renale poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita; ciò può provocare l'aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Crisi convulsive:* usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.
-

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano usati impropriamente od ingeriti. I cerotti devono essere piegati in due con la parte adesiva rivolta verso l'interno e eliminati con attenzione.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da terapia nicotinica sostitutiva è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sicurezza nel maneggiamento: NiQuitin è potenzialmente un irritante cutaneo e può causare sensibilizzazione da contatto.

Avvertenze e precauzioni speciali per l'utilizzo della terapia combinata con Niquitin cerotti transdermici trasparenti e le forme orali di NiQuitin e Niquitinact sono le stesse per ogni trattamento singolo (vedere gli RCP per ogni preparazione orale utilizzata in combinazione).

25.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina può aumentare l'effetto emodinamico dell'adenosina.

Si ricorda al personale sanitario che smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

25.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo nella crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Cessare di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare sia lo stato di salute della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

Ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS.

Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole può essere raccomandato dal personale sanitario di ricorrere alla TNS per aiutarle in un tentativo di smettere. Il rischio collegato all'uso della TNS per il feto è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici ed al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterando i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione placenta/feto, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più presto possibile durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che forniscono la nicotina in modo discontinuo sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se vengono usati, i cerotti devono essere rimossi prima di andare a letto.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina nel bambino a seguito dell'esposizione alla TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

L'uso di preparazioni di TNS a dose discontinua, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.
Vedere paragrafo 5.3.

25.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin cerotto transdermico trasparente non influenza, o influenza in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.
Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

25.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), non nota (frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequenti associati all'uso di NiQuitin sono rappresentati da reazioni cutanee nel sito di applicazione. NiQuitin può causare anche altri effetti indesiderati correlati alle azioni farmacologiche della nicotina o agli effetti dell'astinenza dal fumo (*vedere paragrafo Proprietà Farmacodinamiche*).

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, nervosismo, agitazione, instabilità dell'umore, ansia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, insonnia e disturbi del sonno, possono essere correlati all'astinenza dal fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare astenia, cefalea, capogiri, tosse o sintomi simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono stati riportati negli studi clinici o spontaneamente nella fase di commercializzazione del prodotto.

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>non comune</i>	ipersensibilità ¹
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	
<i>molto comune</i>	disturbi del sonno, fra cui sogni anomali e insonnia
<i>comune</i>	nervosismo
Patologie del sistema nervoso	
<i>molto comune</i>	cefalea, capogiro
<i>comune</i>	tremore
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive ²
Patologie cardiache	

<i>comune</i>	palpitazioni
<i>non comune</i>	tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	dispnea, faringite, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, vomito
<i>comune</i>	dispepsia, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea, secchezza del cavo orale, stipsi
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	aumentata sudorazione
<i>molto raro</i>	dermatite allergica ¹ , dermatite da contatto ¹ , fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>molto comune</i>	reazioni al sito di applicazione ¹
<i>comune</i>	dolore toracico ¹ , dolori all'arto ¹ , dolore, astenia, affaticamento/malessere
<i>non comune</i>	sindrome simil-influenzale

¹La maggior parte delle reazioni locali è di modesta entità e si risolve rapidamente in seguito a rimozione del cerotto. Può manifestarsi dolore o sensazione di pesantezza a livello dell'arto o dell'area di applicazione del cerotto (es. torace).

²osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio di NiQuitin o è necessario sospendere l'applicazione.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

25.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si attende che i segni e sintomi da sovradosaggio di un cerotto alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto di nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso veloce, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento:

Sovradosaggio per esposizione topica

Rimuovere immediatamente il cerotto transdermico o i cerotti transdermici in caso di sovradosaggio o se il paziente mostra segni di sovradosaggio. L'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. La superficie cutanea interessata deve essere lavata con acqua e asciugata. Evitare l'uso di sapone che può aumentare l'assorbimento della nicotina. Dopo la rimozione del cerotto, la nicotina continuerà ad essere rilasciata nel sangue per diverse ore, poiché si deposita nella pelle.

Sovradosaggio per ingestione

Qualsiasi tipo di assunzione di nicotina deve essere immediatamente interrotta. Il paziente deve rivolgersi al medico immediatamente e deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale della nicotina.

26. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

26.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina, il più importante alcaloide del tabacco e sostanza naturale con attività sul sistema nervoso autonomo, è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico, e determina effetti rilevanti sia a carico del sistema nervoso centrale che di quello cardiovascolare. La sospensione dell'assunzione di nicotina negli individui nicotino-dipendenti è caratterizzata da un impellente desiderio della sostanza, nervosismo, agitazione, irritabilità, instabilità di umore, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno e della concentrazione, aumento dell'appetito, disturbi somatici minori (cefalea, mialgia, costipazione, stanchezza) ed aumento del peso. I sintomi da astinenza da nicotina, come il desiderio di fumare, possono essere controllati in alcuni individui da livelli plasmatici allo "steady state" più bassi di quelli dovuti al fumo.

Efficacia clinica e sicurezza

In sperimentazioni cliniche controllate, NiQuitin è risultato in grado di alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, così come il desiderio della sostanza. NiQuitin rispetto al placebo ($p < 0,05$), riduce del 35% il desiderio di fumare a tutte le ore del giorno durante le prime due settimane di astinenza.

26.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione transdermica la cute assorbe rapidamente la nicotina rilasciata inizialmente dall'adesivo del cerotto. Le concentrazioni di nicotina nel plasma raggiungono un plateau entro 2-4 ore dall'applicazione iniziale di NiQuitin. Livelli plasmatici relativamente costanti persistono per 24 ore o fino al momento della rimozione del cerotto. Circa il 68% della nicotina rilasciata passa in circolo, mentre il resto viene perduto mediante vaporizzazione dai margini del cerotto.

Ripetute applicazioni giornaliere del cerotto (portato per 24 ore) determinano, dopo il secondo giorno di trattamento, concentrazioni plasmatiche di nicotina dosi dipendenti allo "steady state", che si mantengono tali per tutto il giorno. Questi valori risultano di circa il 30% più elevati di quelli ottenuti dopo un'unica applicazione.

Per i tre dosaggi di NiQuitin le concentrazioni plasmatiche di nicotina risultano proporzionali alla dose. I livelli plasmatici medi di nicotina allo "steady state" risultano approssimativamente di 17 ng/ml per il cerotto da 21 mg/die, 12 ng/ml per quello da 14 mg/die e 6 ng/ml per il cerotto da 7 mg/die. A titolo comparativo, è da sottolineare che fumando sigarette per 30 minuti si ottengono concentrazioni plasmatiche medie di nicotina di circa 44 ng/ml.

Con l'applicazione di NiQuitin, a livello ematico non si osserva il precoce picco di nicotina che si nota con l'inalazione del fumo di sigarette.

Distribuzione

Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni plasmatiche di nicotina diminuiscono con una apparente emivita media di 3 ore, in confronto alle 2 ore della somministrazione iv, a causa di un continuo assorbimento della nicotina dal deposito cutaneo. Nella maggior parte dei pazienti non fumatori non vengono osservati livelli ematici dosabili dopo 10-12 ore dalla rimozione del cerotto.

La somministrazione di nicotina marcata per via endovenosa determina una distribuzione di radioattività proporzionale alla quantità di sangue presente, mentre in nessun organo viene osservato un accumulo di prodotto. Il volume di distribuzione della nicotina risulta approssimativamente di 2,5 l/kg.

Biotrasformazione

Il fegato è l'organo più importante per l'eliminazione della nicotina e la clearance media plasmatica è di circa 1,2 l/min; anche il rene ed il polmone possono metabolizzare la sostanza.

Sono stati identificati oltre 20 metaboliti della nicotina farmacologicamente inattivi. I principali metaboliti sono la cotinina e la trans-3-idrossicotinina. Le concentrazioni plasmatiche della cotinina allo "steady state" risultano 10 volte più elevate di quelle della nicotina. L'emivita della nicotina è di circa 1-2 ore, mentre quella della cotinina oscilla tra 15 e 20 ore.

Eliminazione

Sia la nicotina che i suoi metaboliti sono escreti attraverso il rene e circa il 10% di nicotina viene eliminata immodificata nelle urine. La quantità massima eliminata può raggiungere il 30% in presenza di un flusso urinario massivo e di una elevata acidificazione ($\text{pH} \leq 5$).

L'impiego di NiQuitin non ha evidenziato differenze nella cinetica della nicotina tra uomini e donne. Gli uomini obesi che usano il cerotto hanno valori di AUC e C_{max} significativamente più bassi di quelli osservati in soggetti di peso normale. La regressione lineare di AUC vs peso corporeo totale mostra come previsto una relazione di proporzionalità inversa (l'AUC diminuisce all'aumentare del peso). La cinetica della nicotina risulta simile per tutte le sedi di applicazione di NiQuitin sulla parte superiore del corpo e sull'esterno superiore del braccio.

26.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben conosciuta e tenuta in considerazione nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenicità non hanno mostrato alcuna evidenza dell'effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato tossicità nella madre e conseguentemente moderata tossicità nel feto. Ulteriori effetti sono stati ritardo nella crescita pre e post-natale e cambiamenti e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti riscontrati si sono verificati soltanto in seguito ad una esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli consigliati nel programma di trattamento con NiQuitin. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

27. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

27.1 Elenco degli eccipienti

Deposito sostanza attiva: etilene vinile acetato copolimero.

Parete dorsale: polietilene tereftalato/etilene vinile acetato.

Membrana permeabile: film di polietilene.

Strato adesivo e lamina protettiva: laminato adesivo di polisobutilene.

Inchiostro di stampa: 3015Z-009L Inchiostro Bianco.

27.2 Incompatibilità

Non pertinente.

27.3 Periodo di validità

3 anni.

27.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

27.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è contenuto in una bustina laminata.

7, 14, 21, 28 o 42 cerotti in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

27.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

I residui di nicotina contenuti nei cerotti usati sono pericolosi per bambini ed animali.
I cerotti usati devono essere piegati a metà con la parte adesiva all'interno, devono essere riposti nella bustina vuota da cui è stato estratto il nuovo cerotto e gettarlo via in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

28. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia S.r.l. viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma

29. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 cerotti transdermici trasparenti 21 mg / 24 ore	AIC 034283299
14 cerotti transdermici trasparenti 21 mg / 24 ore	AIC 034283301
21 cerotti transdermici trasparenti 21 mg / 24 ore	AIC 034283313
28 cerotti transdermici trasparenti 21 mg / 24 ore	AIC 034283325
42 cerotti transdermici trasparenti 21 mg / 24 ore	AIC 034283337

30. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Decreto AIC/UAC n. 999 del 15.07.2004 - GU n. 174 del 27.07.2004

Data dell'ultimo Rinnovo: Ottobre 2006 (chiusura a livello EU)

31. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 2 mg pastiglie

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene 2 mg nicotina (come resinato di nicotina)

Eccipienti con effetto noto: Aspartame (E951) 6 mg, Mannitolo (E421) 1036 mg e Sodio 17 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia.

Pastiglia bianca, rotonda di 16 mm, con superfici convesse, con la scritta NL2 impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

NiQuitin pastiglie è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio associato alla cessazione del fumo. NiQuitin pastiglie deve essere usato, preferibilmente, unitamente a un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin pastiglie è indicato per adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.2. Posologia e Modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

NiQuitin 2 mg pastiglie è indicato per chi fuma la sua prima sigaretta del giorno dopo più di 30 minuti da quando si sveglia.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Completa sospensione del fumo:

I fumatori devono compiere ogni sforzo per smettere completamente di fumare durante il trattamento con NiQuitin pastiglie.

Schema di trattamento raccomandato

FASE 1 dalla 1^a alla 6^a settimana	FASE 2 dalla 7^a alla 9^a settimana	FASE 3 dalla 10^a alla 12^a settimana
Periodo iniziale di trattamento 1 pastiglia ogni 1-2 ore	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto 1 pastiglia ogni 2-4 ore	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto 1 pastiglia ogni 4-8 ore

Nel periodo tra la 1^a e la 6^a settimana di trattamento, si raccomanda ai fumatori di assumere un minimo di 9 pastiglie al giorno. Non si devono assumere più di 15 pastiglie al giorno.

Come aiuto a mantenere la sospensione del fumo oltre 12 settimane, è possibile prendere 1-2 pastiglie al giorno in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare.

A chi prende le pastiglie per più di 9 mesi si raccomanda di chiedere ulteriore consiglio e aiuto a personale sanitario.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per la completa sospensione del fumo presentato sopra, ma poiché i dati disponibili sono limitati, in questa fascia di età la durata della Terapia Nicotica Sostitutiva (TNS) non deve superare le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un periodo di trattamento più lungo, o il soggetto non ha la volontà o la capacità di smettere completamente di fumare, chiedere consiglio a personale sanitario.

NiQuitin pastiglie è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Modo di somministrazione

La pastiglia deve essere messa in bocca e lasciata sciogliere. Di tanto in tanto deve essere spostata da una parte all'altra della bocca fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 20-30 minuti).

La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

I fumatori non devono mangiare né bere mentre hanno la pastiglia in bocca.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

NiQuitin pastiglie non deve essere usato nei:

- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non-fumatori.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I rischi associati all'uso della TNS sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo che hanno avuto un infarto miocardico recente, gravi aritmie cardiache, angina instabile o ingravescente inclusa l'angina di Prinzmetal, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente, devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici (come la terapia di supporto comportamentale). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione NiQuitin pastiglie, ma, poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio delle pastiglie o è necessario sospenderne l'utilizzo.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS poiché le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono interferire col metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i

pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema ed orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

- *Insufficienze renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita, col rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Malattie gastrointestinali:* l'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale o della faringe, gastrite, ulcera gastrica o peptica; in questi soggetti le preparazioni orali di TNS devono essere usate con cautela. È stata riportata anche stomatite ulcerosa.
- *Crisi convulsive:* Usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano da questi maneggiati, usati impropriamente o ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Fenilchetonuria: NiQuitin pastiglie è senza zucchero, ma contiene aspartame che viene metabolizzato a fenilalanina, che può essere rilevante per le persone affette da fenilchetonuria.

Mannitolo: può avere un blando effetto lassativo.

Contenuto di sodio: ogni pastiglia di NiQuitin contiene 17 mg di sodio. I soggetti che seguono una dieta povera di sodio ne devono tenere conto.

Durante un tentativo di smettere di fumare, l'utilizzatore non deve alternare NiQuitin pastiglie con altri dosaggi orali a base di nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica

indicano una disponibilità di nicotina maggiore da NiQuitin pastiglie rispetto alle gomme alla nicotina.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinic sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina.

Smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smetter da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto associato all'uso della TNS è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

Comunque, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS dovrebbe essere presa il prima possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

I prodotti che rilasciano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. In ogni caso i cerotti sono preferibili per le donne che soffrono di nausea durante la gravidanza.

Allattamento

La nicotina, sia che provenga dal fumo sia che provenga dalla TNS, si ritrova nel latte materno. Tuttavia la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui sarebbe esposto altrimenti.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smetter da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che rilasciano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può ridurre la concentrazione di nicotina nel latte materno in quanto il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere il prodotto.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin pastiglie non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare e usare macchinari.

In ogni caso, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve essere consapevole che la cessazione del fumo può causare cambiamenti a livello comportamentale.

4.8. Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Ciò può essere attribuito agli effetti farmacologici della nicotina che sono dose dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin pastiglie provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin pastiglie da parte di chi non è abituato ad inalare il fumo di tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, ansia e insonnia possono essere correlati ai sintomi d'astinenza da fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, vertigini, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e per organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario <i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>non comune</i>	sanguinamento gengivale; epistassi
Disturbi psichiatrici <i>comune</i>	insonnia, ansia, irritabilità, aumento dell'appetito,
<i>non comune</i>	rabbia, aggravamento dell'ansia, attività onirica anomala, fame anomala, sbalzi dell'umore, stato di allerta
Patologie del sistema nervoso <i>comune</i>	Mal di testa
<i>non comune</i>	sensazione di testa vuota; intorpidimento localizzato, parageusia, sapore metallico, alterazione del gusto
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive*
Patologie cardiache	

<i>non comune</i>	peggioramento delle palpitazioni, palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari <i>non comune</i>	vasculopatia, vampate di calore, arrossamenti cutanei
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>comune</i>	faringite
<i>non comune</i>	laringospasmo, aggravamento dell'asma, infezione delle basse vie respiratorie, tosse, irritazione nasale, irritazione della gola, congestione nasale
Patologie gastrointestinali <i>molto comune</i>	nausea
<i>comune</i>	vomito, dispepsia, bruciore di stomaco, indigestione, singhiozzo, irritazione e ulcerazioni della bocca, ulcerazioni della lingua, diarrea, eruttazioni, flatulenza
<i>non comune</i>	ulcera peptica, disfagia, aggravamento di dispepsia, reflusso gastroesofageo, ernia iatale, esofagite, eruttazione, ulcerazioni della mucosa del cavo orale, borborigmi, labbra secche, gola secca, disturbi della lingua, mal di denti
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo <i>non comune</i>	eritema, prurito, eruzione cutanea, reazioni cutanee localizzate, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo <i>non comune</i>	dolore mandibolare
Patologie renali ed urinarie <i>non comune</i>	nicturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione <i>non comune</i>	effetto overdose, dolore, dolore alle gambe, gambe edematose

* osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9. Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata tra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di pastiglie alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto da nicotina, con pallore, sudorazione fredda salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

In caso di sovradosaggio (cioè troppe pastiglie ingerite) l'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. Deve essere interrotta immediatamente qualsiasi forma di assunzione di nicotina ed il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale di nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso l'uso di prodotti a base di tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione comporta l'insorgenza del desiderio e dei sintomi da astinenza.

Desiderio e sintomi da astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansietà, difficoltà di concentrazione, agitazione, aumento dell'appetito e aumento di peso. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e aiutano ad alleviare l'impellente desiderio di fumare ed i sintomi da astinenza da nicotina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

NiQuitin pastiglie si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile attraverso l'assorbimento a livello buccale o a livello gastrointestinale (per ingestione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie avviene tipicamente in 20-30 minuti. Le concentrazioni plasmatiche di nicotina raggiungono un picco di circa 4,4 ng/ml dopo dose singola. L'assunzione di una

pastiglia ogni 1,5 ore determina concentrazioni plasmatiche massime e minime allo stato stazionario rispettivamente di 12,7 e 9,4 ng/ml.

L'assunzione di NiQuitin pastiglie senza seguire le istruzioni per l'uso (pastiglia masticata, trattenuta in bocca e ingerita; pastiglia masticata e ingerita immediatamente) non comporta un assorbimento più rapido o più elevato, ma viene comunque assorbita una quantità significativa di nicotina (80-93%).

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4.9-20%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con le concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

Biotrasformazione

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi del composto originale. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche polmonare e renale.

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a *trans*-3'-idrossicotinina, che risulta essere il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina che la cotinina vanno incontro a glucuronizzazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/ora. La clearance non renale della nicotina è circa il 75% della clearance totale. La nicotina ed i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo nella crescita pre e post-natale e alterazioni e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti sono stati osservati soltanto in seguito all'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli raccomandati per NiQuitin pastiglie. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
sodio alginato (E401)
gomma xanthan (E415)
potassio bicarbonato (E501)
calcio polycarbophil
sodio carbonato anidro (E500i)

aspartame (E951)
magnesio stearato (E470b)
aroma di menta (mentolo, olio di menta piperita, maltodestrina, silice colloidale anidra)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di Validità

18 mesi

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente e opaco di polivinil cloruro/polietilene/poliviniliden cloruro in confezioni da 12, 36 e 72 pastiglie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chefaro Pharma Italia S.r.l. Viale Castello della Magliana, 18 – 00148 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 12 pastiglie - nicotina 2 mg (blister opaco)	AIC 034283109
Confezione da 36 pastiglie - nicotina 2 mg (blister opaco)	AIC 034283111
Confezione da 72 pastiglie - nicotina 2 mg (blister opaco)	AIC 034283123
Confezione da 12 pastiglie - nicotina 2 mg (blister trasparente)	AIC 034283073
Confezione da 36 pastiglie - nicotina 2 mg (blister trasparente)	AIC 034283085
Confezione da 72 pastiglie - nicotina 2 mg (blister trasparente)	AIC 034283097

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 6 Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 4 mg pastiglie

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene nicotina 4 mg (come resinato di nicotina)

Eccipienti con effetto noto: aspartame (E951) 6 mg, mannitolo (E421) 1027 mg, sodio 17 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia.

Pastiglia bianca, rotonda di 16 mm, con superfici convesse, con la scritta NL4 impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin pastiglie è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio associato alla cessazione del fumo. NiQuitin pastiglie deve essere usato, preferibilmente, unitamente a un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin pastiglie è indicato per adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.2 Posologia e Modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

NiQuitin 4 mg pastiglie è indicato per chi fuma la sua prima sigaretta del giorno entro 30 minuti da quando si sveglia.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Completa sospensione del fumo:

I fumatori devono compiere ogni sforzo per smettere completamente di fumare durante il trattamento con NiQuitin pastiglie.

Schema di trattamento raccomandato:

<u>FASE 1</u> dalla 1 ^a alla 6 ^a settimana	<u>FASE 2</u> dalla 7 ^a alla 9 ^a settimana	<u>FASE 3</u> dalla 10 ^a alla 12 ^a settimana
Periodo iniziale di trattamento 1 pastiglia ogni 1-2 ore	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto 1 pastiglia ogni 2-4 ore	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto 1 pastiglia ogni 4-8 ore

Nel periodo tra la 1^a e la 6^a settimana di trattamento, si raccomanda ai fumatori di assumere un minimo di 9 pastiglie al giorno. Non si devono assumere più di 15 pastiglie al giorno. Come aiuto a mantenere la sospensione del fumo oltre 12 settimane, è possibile prendere 1-2 pastiglie al giorno in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare. A chi prende le pastiglie per più di 9 mesi si raccomanda di chiedere ulteriore consiglio e aiuto a personale sanitario.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per la completa sospensione del fumo presentato sopra, ma poiché i dati disponibili sono limitati, in questa fascia di età la durata della Terapia Nicotinic Sostitutiva (TNS) non deve superare le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un periodo di trattamento più lungo, o il soggetto non ha la volontà o la capacità di smettere completamente di fumare, chiedere consiglio a personale sanitario.

NiQuitin pastiglie è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Modo di somministrazione

La pastiglia deve essere messa in bocca e lasciata sciogliere. Di tanto in tanto deve essere spostata da una parte all'altra della bocca fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 20-30 minuti).

La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

I fumatori non devono mangiare né bere mentre hanno la pastiglia in bocca.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

NiQuitin pastiglie non deve essere usato nei:

- bambini di età inferiore a 12 anni
- non-fumatori

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I rischi associati all'uso della TNS sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo che hanno avuto un infarto miocardico recente, gravi aritmie cardiache, angina instabile o ingravescente inclusa l'angina di Prinzmetal, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente, devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici (come la terapia di supporto comportamentale). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione NiQuitin pastiglie, ma, poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio delle pastiglie o è necessario sospenderne l'utilizzo.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS poiché le catecolammine rilasciate dalla nicotina possono interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema ed orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

- *Insufficienze renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita, col rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Malattie gastrointestinali:* l'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale o della faringe, gastrite, ulcera gastrica o peptica; in questi soggetti le preparazioni orali di TNS devono essere usate con cautela. È stata riportata anche stomatite ulcerosa.
- *Crisi convulsive:* Usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano da questi maneggiati, usati impropriamente o ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Fenilchetonuria: NiQuitin pastiglie è senza zucchero, ma contiene aspartame che viene metabolizzato a fenilalanina, che può essere rilevante per le persone affette da fenilchetonuria.

Mannitolo: può avere un blando effetto lassativo.

Contenuto di sodio: ogni pastiglia di NiQuitin contiene 17 mg di sodio. I soggetti che seguono una dieta povera di sodio ne devono tenere conto.

Durante un tentativo di smettere di fumare, l'utilizzatore non deve alternare NiQuitin pastiglie con altri dosaggi orali a base di nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica indicano una disponibilità di nicotina maggiore da NiQuitin pastiglie rispetto alle gomme alla nicotina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotica sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina.

Smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smetter da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto associato all'uso della TNS è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

Comunque, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS dovrebbe essere presa il prima possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

I prodotti che rilasciano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. In ogni caso i cerotti sono preferibili per le donne che soffrono di nausea durante la gravidanza.

Allattamento

La nicotina, sia che provenga dal fumo sia che provenga dalla TNS, si ritrova nel latte materno. Tuttavia la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui sarebbe esposto altrimenti.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smetter da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che rilasciano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può ridurre la concentrazione di nicotina nel latte materno in quanto il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere il prodotto.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin pastiglie non altera o altera in maniera trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari.

In ogni caso, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve essere consapevole che la cessazione del fumo può causare cambiamenti a livello comportamentale.

4.8 Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Ciò può essere attribuito agli effetti farmacologici della nicotina che sono dose dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin pastiglie provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin pastiglie da parte di chi non è abituato ad inalare il fumo di tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, ansia e insonnia possono essere correlati ai sintomi d'astinenza da fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, vertigini, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e per organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto rare ($< 1/10000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi e Frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario <i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>non comune</i>	sanguinamento gengivale, epistassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>non comune</i>	sete, sete eccessiva
Disturbi psichiatrici <i>comune</i>	Insonnia
<i>non comune</i>	ansia, attacchi d'ansia, reazioni ansiose, incubi, agitazione marcata, diminuzione dell'appetito, perdita di appetito, letargia
Patologie del sistema nervoso <i>comune</i>	capogiro, mal di testa
<i>non comune</i>	emicrania, bruciore delle mucose, sensazione di bruciore, parestesia della bocca, disturbi del sensorio, iperattenzione, alterazione del gusto
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>comune</i>	tosse, faringite, mal di gola
<i>non comune</i>	dispnea, respiro affannoso, peggioramento della tosse, infezione delle basse vie respiratorie, disturbi respiratori, starnutazione eccessiva

Patologie gastrointestinali <i>molto comune</i>	nausea, singhiozzo, flatulenza
<i>comune</i>	vomito, costipazione, diarrea, disfagia, dispepsia, bruciore di stomaco, indigestione, eruttazione, irritazione e ulcerazioni della bocca, ulcerazioni della lingua, secchezza del cavo orale, gonfiore
<i>non comune</i>	reflusso gastroesofageo, aggravamento del reflusso esofageo, conati di vomito, eruttazione, catarro, aumentata salivazione, ulcerazione delle labbra, disturbi gastrointestinali, coliche addominali, irritazione delle labbra, gola secca
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo <i>non comune</i>	prurito, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione <i>non comune</i>	gonfiore della gola, dolore al torace, senso di costrizione al petto, effetto overdose, sindrome d'astinenza, malessere, vampate di calore, alitosi

* osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età compresi)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo degli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

—

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata tra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e i sintomi da sovradosaggio di pastiglie alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto da nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi

elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

In caso di sovradosaggio (cioè troppe pastiglie ingerite) l'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. Deve essere interrotta immediatamente qualsiasi forma di assunzione di nicotina ed il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale di nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

6.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso l'uso di prodotti a base di tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione comporta l'insorgenza del desiderio e dei sintomi da astinenza.

Desiderio e sintomi da astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansietà, difficoltà di concentrazione, agitazione, aumento dell'appetito e aumento di peso. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e aiutano ad alleviare l'impellente desiderio di fumare ed i sintomi da astinenza da nicotina.

6.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

NiQuitin pastiglie si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile attraverso l'assorbimento a livello buccale o a livello gastrointestinale (per ingestione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie avviene tipicamente in 20-30 minuti. Le concentrazioni plasmatiche di nicotina raggiungono un picco di circa 10,8 ng/ml dopo dose singola. L'assunzione di una pastiglia ogni 1,5 ore determina concentrazioni plasmatiche massime e minime allo stato stazionario rispettivamente di 26,0 e 19,7 ng/ml.

La non corretta assunzione di NiQuitin pastiglie senza seguire le istruzioni per l'uso (pastiglia masticata, trattenuta in bocca e ingerita; pastiglia masticata e ingerita immediatamente) non comporta un assorbimento più rapido o più elevato, ma viene comunque assorbita una quantità significativa di nicotina (80-93%).

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4,9 - 20%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con le concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

Biotrasformazione

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi del composto originale. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche polmonare e renale.

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a trans-3'-idrossicotinina, che risulta essere il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina che la cotinina vanno incontro a glucuronizzazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/ora. La clearance non renale della nicotina è circa il 75% della clearance totale. La nicotina ed i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

6.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo nella crescita pre e post-natale e alterazioni e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti sono stati osservati soltanto in seguito all'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli raccomandati per NiQuitin pastiglie. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

7. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

8.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
sodio alginato (E401)
gomma xanthan (E415)
potassio bicarbonato (E501)
calcio polycarbophil
sodio carbonato anidro (E500i)
aspartame (E951)
magnesio stearato (E470b)
aroma di menta (mentolo, olio di menta piperita, maltodestrina, silice colloidale anidra)

8.2 Incompatibilità

Non pertinente

8.3 Periodo di Validità

18 mesi.

8.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale.

8.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente e opaco di polivinil cloruro/polietilene/poliviniliden cloruro in confezioni da 12, 36 e 72 pastiglie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

8.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

9. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chefaro Pharma Italia S.r.l. Viale Castello della Magliana, 18 – 00148 Roma

10. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 12 pastiglie - nicotina 4 mg (blister opaco)	AIC 034283162
Confezione da 36 pastiglie - nicotina 4 mg (blister opaco)	AIC 034283174
Confezione da 72 pastiglie - nicotina 4 mg (blister opaco)	AIC 034283186
Confezione da 12 pastiglie - nicotina 4 mg (blister trasparente)	AIC 034283135
Confezione da 36 pastiglie - nicotina 4 mg (blister trasparente)	AIC 034283147
Confezione da 72 pastiglie - nicotina 4 mg (blister trasparente)	AIC 034283150

11. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 6 Dicembre 2010

12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 2 mg pastiglie gusto menta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene 2 mg nicotina (come resinato di nicotina)

Eccipienti con effetto noto: aspartame (E951) 6 mg, mannitolo (E421) 1036 mg, sodio 17 mg e aroma menta (contiene lattosio e proteine della soia) 61.2 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia.

Pastiglia bianca, rotonda di 16 mm, con superfici convesse, con la scritta NL2S impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin pastiglie gusto menta è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio associato alla cessazione del fumo. NiQuitin pastiglie gusto menta deve essere usato preferibilmente unitamente a un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin pastiglie gusto menta è indicato per adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.2 Posologia e Modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

NiQuitin pastiglie gusto menta è indicato per chi fuma la sua prima sigaretta del giorno dopo più di 30 minuti da quando si sveglia.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Completa sospensione del fumo:

I fumatori devono compiere ogni sforzo per smettere completamente di fumare durante il trattamento con NiQuitin pastiglie gusto menta.

Schema di trattamento raccomandato:

<u>Fase 1</u> dalla 1 ^a alla 6 ^a settimana	<u>Fase 2</u> dalla 7 ^a alla 9 ^a settimana	<u>Fase 3</u> dalla 10 ^a alla 12 ^a settimana
Periodo iniziale di trattamento	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto
1 pastiglia ogni 1-2 ore	1 pastiglia ogni 2-4 ore	1 pastiglia ogni 4-8 ore

Nel periodo tra la 1^a e la 6^a settimana di trattamento, si raccomanda ai fumatori di assumere un minimo di 9 pastiglie al giorno. Non si devono assumere più di 15 pastiglie al giorno.

Come aiuto a mantenere la sospensione del fumo oltre 12 settimane, è possibile prendere 1-2 pastiglie al giorno in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare.

A chi prende le pastiglie per più di 9 mesi si raccomanda di chiedere ulteriore consiglio e aiuto al personale sanitario.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per la completa sospensione del fumo presentato sopra, ma poiché i dati disponibili sono limitati, in questa fascia di età la durata della Terapia Nicotinic Sostitutiva (TNS) non deve superare le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un

periodo di trattamento più lungo, o il soggetto non ha la volontà o la capacità di smettere completamente di fumare, chiedere consiglio al personale sanitario.

NiQuitin pastiglie gusto menta è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Modo di somministrazione

La pastiglia deve essere messa in bocca e lasciata sciogliere. Di tanto in tanto deve essere spostata da una parte all'altra della bocca fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 20-30 minuti).

La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

I fumatori non devono mangiare né bere mentre hanno la pastiglia in bocca.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

NiQuitin pastiglie non deve essere usato da:

- persone con ipersensibilità ad arachidi o soia;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I rischi associati all'uso della TNS sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo che hanno avuto un infarto miocardico recente, angina instabile o ingravescente inclusa l'angina di Prinzmetal, gravi aritmie cardiache, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente, devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici (come la terapia di supporto comportamentale). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione NiQuitin pastiglie gusto menta, ma poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio delle pastiglie o è necessario sospendere l'utilizzo.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza la TNS poiché le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema ed orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

- *Insufficienze renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita, con il rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Malattie gastrointestinali:* l'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale o della faringe, gastrite, ulcera gastrica o peptica; in questi soggetti le preparazioni orali di TNS devono essere usate con cautela. È stata riportata anche stomatite ulcerosa.
- *Crisi convulsive:* Usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano da questi maneggiati, usati impropriamente od ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Fenilchetonuria: NiQuitin pastiglie gusto menta contiene aspartame che viene metabolizzato a fenilalanina, che può essere rilevante per le persone affette da fenilchetonuria.

Mannitolo: può avere un blando effetto lassativo.

Contenuto di sodio: ogni pastiglia di NiQuitin pastiglie gusto menta contiene 17 mg di sodio. I soggetti che seguono una dieta povera di sodio ne devono tenere conto.

Contenuto di lattosio: I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere NiQuitin pastiglie gusto menta.

Durante un tentativo di smettere di fumare, l'utilizzatore non deve alternare NiQuitin pastiglie gusto menta con altri dosaggi orali a base di nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica indicano una disponibilità di nicotina maggiore da NiQuitin pastiglie gusto menta rispetto alle gomme alla nicotina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinic sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina.

Smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento **Gravidanza**

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto associato all'uso della TNS è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

Comunque, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS dovrebbe essere presa il prima possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

I prodotti che rilasciano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. In ogni caso i cerotti sono preferibili per le donne che soffrono di nausea durante la gravidanza.

Allattamento

La nicotina, sia che provenga dal fumo sia che provenga dalla TNS, si ritrova nel latte materno. Tuttavia la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui sarebbe esposto altrimenti.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smetter da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che rilasciano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può ridurre la concentrazione di nicotina nel latte materno in quanto il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere il prodotto.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.
Vedere paragrafo 5.3

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin pastiglie gusto menta non altera o influenza in maniera trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari.

In ogni caso, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve essere consapevole che la cessazione del fumo può causare cambiamenti a livello comportamentale.

4.8 Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Ciò può essere attribuito agli effetti farmacologici della nicotina che sono dose dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin pastiglie gusto menta provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin pastiglie gusto menta da parte di chi non è abituato ad inalare il fumo di tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, ansia e insonnia possono essere correlati ai sintomi d'astinenza da fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, capogiro, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e per organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto rare ($< 1/10000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e per organi e Frequenza	Reazione Aversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>non comune</i>	sanguinamento gengivale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>non comune</i>	Sete, eccessiva sete
Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	insonnia,
<i>non comune</i>	ansia, attacchi d'ansia, reazioni ansiose, incubi, agitazione marcata, diminuzione dell'appetito, perdita di appetito, letargia
Patologie del sistema nervoso	
<i>comune</i>	Capogiro, mal di testa
<i>non comune</i>	emicrania, bruciore delle mucose, sensazione di bruciore, parestesia della bocca, disturbi del sensorio, iperattenzione, alterazione del gusto

<i>Non noto</i>	Crisi convulsive*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	Tosse, faringite, mal di gola
<i>non comune</i>	dispnea, respiro affannoso, peggioramento della tosse, infezione delle basse vie respiratorie, disturbi respiratori, starnutazione eccessiva
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	Nausea, singhiozzo flatulenza
<i>comune</i>	vomito, costipazione, diarrea, disfagia, dispepsia, bruciore di stomaco, indigestione, eruttazione irritazione e ulcerazioni della bocca, ulcerazioni della lingua, secchezza del cavo orale, gonfiore
<i>non comune</i>	reflusso gastroesofageo, aggravamento del reflusso esofageo, conati di vomito, eruttazione, catarro, aumentata salivazione, ulcerazione delle labbra, disturbi gastrointestinali, coliche addominali, irritazione delle labbra, gola secca
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>non comune</i>	prurito, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>non comune</i>	gonfiore della gola, dolore al torace, senso di costrizione al petto, effetto overdose, sindrome d'astinenza, malessere, vampate di calore, alitosi

* osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata tra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di pastiglie alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto da nicotina con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

In caso di sovradosaggio (cioè troppe pastiglie alla nicotina ingerite) l'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. Deve essere interrotta immediatamente qualsiasi forma di assunzione di nicotina ed il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale di nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso l'uso di prodotti a base di tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione comporta l'insorgenza del desiderio e dei sintomi da astinenza.

Desiderio e sintomi da astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansietà, difficoltà di concentrazione, agitazione, aumento dell'appetito e aumento di peso. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e aiutano ad alleviare l'impellente desiderio di fumare ed i sintomi da astinenza da nicotina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento

NiQuitin pastiglie gusto menta si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile attraverso l'assorbimento a livello buccale o a livello gastrointestinale (per ingestione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie gusto menta avviene tipicamente in 20-30 minuti. Le concentrazioni plasmatiche di nicotina raggiungono un picco di circa 4,4 ng/ml dopo dose singola. L'assunzione di una pastiglia ogni 1,5 ore determina concentrazioni plasmatiche massime e minime allo stato stazionario rispettivamente di 12,7 e 9,4 ng/ml.

L'assunzione di NiQuitin pastiglie gusto menta senza seguire le istruzioni per l'uso (pastiglia masticata, trattenuta in bocca e ingerita; pastiglia masticata e ingerita immediatamente) non comporta un assorbimento più rapido o più elevato, ma viene comunque assorbita una quantità significativa di nicotina (80-93%).

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4.9-20%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con le concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

Biotrasformazione

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi del composto originale. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche polmonare e renale.

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a *trans*-3'-idrossicotinina, che risulta essere il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina che la cotinina vanno incontro a glucuronizzazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/ora. La clearance non renale della nicotina è circa il 75% della clearance totale. La nicotina ed i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo nella crescita pre e post-natale e alterazioni e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti sono stati osservati soltanto in seguito all'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli raccomandati per NiQuitin pastiglie gusto menta. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
sodio alginato (E401)
gomma xanthan (E415)
potassio bicarbonato (E501)
calcio polycarboxil
sodio carbonato anidro (E500i)
aspartame (E951)
magnesio stearato (E470b)
aroma menta in polvere 57581 (contiene lattosio e proteine della soia)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

Blister: 18 mesi.

Tubo di polipropilene: 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente o opaco di polivinil cloruro/polietilene/poliviniliden cloruro in confezioni da 12, 24, 36 e 72 pastiglie o tubo di polipropilene contenente 24 pastiglie con tappo richiudibile, in confezioni da 24 e 72 pastiglie.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chefaro Pharma Italia S.r.l. viale Castello della Magliana, 18 – 00148 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 034283376 - 12 pastiglie gusto menta 2 mg (blister opaco)

AIC 034283477 - 24 pastiglie gusto menta 2 mg (blister opaco)

AIC 034283388 - 36 pastiglie gusto menta 2 mg (blister opaco)

AIC 034283390 - 72 pastiglie gusto menta 2 mg (blister opaco)

AIC 034283349 - 12 pastiglie gusto menta 2 mg (blister trasparente)

AIC 034283465 - 24 pastiglie gusto menta 2 mg (blister trasparente)

AIC 034283352 - 36 pastiglie gusto menta 2 mg (blister trasparente)

AIC 034283364 - 72 pastiglie gusto menta 2 mg (blister trasparente)

AIC 034283503 - 24 pastiglie gusto menta 2 mg (tubo di polipropilene)

AIC 034283515 - 72 pastiglie gusto menta 2 mg (tubo di polipropilene)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 6 Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 4 mg pastiglie gusto menta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene: nicotina 4 mg (come resinato di nicotina)

Eccipienti con effetto noto: aspartame (E951) 6 mg, mannitolo (E421) 1027 mg, sodio 17 mg e aroma menta (contiene lattosio e proteine della soia) 61.2 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia.

Pastiglia bianca, rotonda di 16 mm, con superfici convesse, con la scritta NL4S impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin pastiglie gusto menta è indicato per alleviare i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio associato alla cessazione del fumo. NiQuitin pastiglie gusto menta deve essere usato, preferibilmente, unitamente a un programma di supporto comportamentale.

NiQuitin pastiglie è indicato per adulti e adolescenti dai 12 anni in su.

4.3 Posologia e Modo di somministrazione

Posologia

Adulti (dai 18 anni in su)

NiQuitin pastiglie gusto menta è indicato per chi fuma la sua prima sigaretta del giorno entro 30 minuti da quando si sveglia.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Completa sospensione del fumo:

I fumatori devono compiere ogni sforzo per smettere completamente di fumare durante il trattamento con NiQuitin pastiglie gusto menta.

Schema di trattamento raccomandato:

<u>Fase 1</u> <u>dalla 1^a alla 6^a settimana</u>	<u>Fase 2</u> <u>dalla 7^a alla 9^a settimana</u>	<u>Fase 3</u> <u>dalla 10^a alla 12^a settimana</u>
Periodo iniziale di trattamento	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto	Periodo di trattamento a dosaggio ridotto
1 pastiglia ogni 1-2 ore	1 pastiglia ogni 2-4 ore	1 pastiglia ogni 4-8 ore

Nel periodo tra la 1^a e la 6^a settimana di trattamento, si raccomanda ai fumatori di assumere un minimo di 9 pastiglie al giorno. Non si devono assumere più di 15 pastiglie al giorno.

Come aiuto a mantenere la sospensione del fumo oltre 12 settimane, è possibile prendere 1-2 pastiglie al giorno in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare.

A chi prende le pastiglie per più di 9 mesi si raccomanda di chiedere ulteriore consiglio e aiuto al personale sanitario.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) devono seguire lo schema di trattamento per la completa sospensione del fumo presentato sopra, ma poiché i dati disponibili sono limitati, in questa fascia di età la durata della Terapia Nicotinic Sostitutiva (TNS) non deve superare le 12 settimane. Qualora fosse richiesto un periodo di trattamento più lungo, o il soggetto non ha la volontà o la capacità di smettere completamente di fumare, chiedere consiglio al personale sanitario.

NiQuitin pastiglie gusto menta è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Modo di somministrazione

La pastiglia deve essere messa in bocca e lasciata sciogliere. Di tanto in tanto deve essere spostata da una parte all'altra della bocca fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 20-30 minuti).

La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

I fumatori non devono mangiare né bere mentre hanno la pastiglia in bocca.

4.4 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

NiQuitin pastiglie non deve essere usato da:

- Persone con ipersensibilità ad arachidi o soia;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I rischi associati all'uso della TNS sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo che hanno avuto un infarto miocardico recente, angina instabile o ingravescente inclusa l'angina di Prinzmetal, gravi aritmie cardiache, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente, devono essere incoraggiati a smettere di fumare mediante interventi non-farmacologici (come la terapia di supporto comportamentale). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione NiQuitin pastiglie gusto menta, ma, poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico. In caso di aumento clinicamente significativo degli effetti cardiovascolari o di altri effetti attribuibili alla nicotina, deve essere ridotto il dosaggio delle pastiglie o è necessario sospendere l'utilizzo.

Diabete: i livelli di glucosio nel sangue possono essere soggetti a maggiore variabilità quando si smette di fumare, con o senza TNS poiché le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono interferire con il metabolismo dei carboidrati, quindi è importante per i pazienti con diabete monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue più strettamente del solito quando si usa tale farmaco.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema ed orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

- **Insufficienze renale ed epatica:** usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere diminuita, col rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.
- **Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:** usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- **Malattie gastrointestinali:** l'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in persone che soffrono di esofagite attiva, infiammazione orale o della faringe, gastrite, ulcera gastrica o peptica; in questi soggetti le preparazioni orali di TNS devono essere usate con cautela. È stata riportata anche stomatite ulcerosa.
- **Crisi convulsive:** Usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per bambini piccoli: la quantità di nicotina tollerata dai fumatori adulti e dagli adolescenti può causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, onde evitare che vengano da questi maneggiati, usati impropriamente od ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo del tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può provocare un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara ed al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Fenilchetonuria: NiQuitin pastiglie gusto menta contiene aspartame che viene metabolizzato a fenilalanina, che può essere rilevante per le persone affette da fenilchetonuria.

Mannitolo: può avere un blando effetto lassativo.

Contenuto di sodio: ogni pastiglia di NiQuitin gusto menta contiene 17 mg di sodio. I soggetti che seguono una dieta povera di sodio ne devono tenere conto.

Contenuto di lattosio: I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere NiQuitin pastiglie gusto menta.

Durante un tentativo di smettere di fumare, l'utilizzatore non deve alternare NiQuitin pastiglie gusto menta con altri dosaggi orali a base di nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica indicano una disponibilità di nicotina maggiore da NiQuitin pastiglie gusto menta rispetto alle gomme alla nicotina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinic sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina.

Smettere di fumare di per sé può richiedere l'adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'unico intervento veramente efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto associato all'uso della TNS è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

Comunque, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS dovrebbe essere presa il prima possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere quello di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

I prodotti che rilasciano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. In ogni caso i cerotti sono preferibili per le donne che soffrono di nausea durante la gravidanza.

Allattamento

La nicotina, sia che provenga dal fumo sia che provenga dalla TNS, si ritrova nel latte materno. Tuttavia la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui sarebbe esposto altrimenti.

L'ideale sarebbe smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole, il personale sanitario può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto nel tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che rilasciano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può ridurre la concentrazione di nicotina nel latte materno in quanto il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere il prodotto.

Fertilità

Non ci sono dati pertinenti disponibili.

Vedere paragrafo 5.3

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin pastiglie gusto menta non altera o influenza in maniera trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari.

In ogni caso, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve essere consapevole che la cessazione del fumo può causare cambiamenti a livello comportamentale.

4.8 Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Ciò può essere attribuito agli effetti farmacologici della nicotina che sono dose dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin pastiglie gusto menta provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin pastiglie gusto menta da parte di chi non è abituato ad inalare il fumo di tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi riportati, quali depressione, irritabilità, ansia e insonnia possono essere correlati ai sintomi d'astinenza da fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, vertigini, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e per organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e molto rare ($< 1/10000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e per organi e Frequenza	Reazione Avversa/ Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>non comune</i>	sanguinamento gengivale, epistassi
Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	Insonnia, ansia, irritabilità, aumento dell' appetito
<i>non comune</i>	Rabbia, aggravamento dell'ansia, incubi, fame anomala, sbalzi d'umore, stato di allerta
Patologie del sistema nervoso	
<i>comune</i>	mal di testa
<i>non comune</i>	Sensazione di testa vuota, intorpidimento localizzato, parageusia, sapore metallico,, alterazione del gusto
<i>Non noto</i>	Crisi convulsive*
Patologie cardiache	
<i>non comune</i>	peggioramento delle palpitazioni, palpitazioni, tachicardia

Patologie vascolari <i>non comune</i>	vasculopatia, vampate di calore, arrossamenti cutanei
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	faringite
<i>non comune</i>	laringospasmo, aggravamento dell'asma, infezione delle basse vie respiratorie, tosse, irritazione nasale, irritazione della gola, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea
<i>comune</i>	vomito, dispepsia, bruciore di stomaco, indigestione, singhiozzo, irritazione e ulcerazioni della bocca, ulcerazioni della lingua, diarrea, eruttazioni, flatulenza
<i>non comune</i>	ulcera peptica, disfagia, aggravamento di dispepsia, reflusso gastroesofageo, ernia iatale, esofagite, eruttazione, ulcerazioni della mucosa del cavo orale, borborigmi, labbra secche, gola secca, disturbi della lingua, mal di denti
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>non comune</i>	eritema, prurito, eruzione cutanea, reazioni cutanee localizzate, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
<i>non comune</i>	dolore mandibolare
Patologie renali ed urinarie	
<i>non comune</i>	nicturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>non comune</i>	effetto overdose, dolore, dolore alle gambe, gambe edematose

* osservate in pazienti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età compresi)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo di età adolescente rispetto agli adulti.

4.10 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata tra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un

sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi

Si prevede che i segni e sintomi da sovradosaggio di pastiglie alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto da nicotina, con pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, mal di testa, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza. Con sovradosaggi elevati possono comparire spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, difficoltà collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali).

Trattamento

In caso di sovradosaggio (cioè troppe pastiglie ingerite) l'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. Deve essere interrotta immediatamente qualsiasi forma di assunzione di nicotina ed il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale di nicotina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso l'uso di prodotti a base di tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione comporta l'insorgenza del desiderio e dei sintomi da astinenza.

Desiderio e sintomi da astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansietà, difficoltà di concentrazione, agitazione, aumento dell'appetito e aumento di peso. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e aiutano ad alleviare l'impellente desiderio di fumare ed i sintomi da astinenza da nicotina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

NiQuitin pastiglie gusto menta si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile attraverso l'assorbimento a livello buccale o a livello gastrointestinale (per ingestione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie gusto menta avviene tipicamente in 20-30 minuti. Le concentrazioni plasmatiche di nicotina raggiungono un picco di circa 10,8 ng/ml dopo dose singola. L'assunzione di una pastiglia ogni 1,5 ore determina concentrazioni plasmatiche massime e minime allo stato stazionario rispettivamente di 26,0 e 19,7 ng/ml.

La non corretta assunzione di NiQuitin pastiglie gusto menta senza seguire le istruzioni per l'uso (pastiglia masticata, trattenuta in bocca e ingerita; pastiglia masticata e ingerita immediatamente) non comporta un assorbimento più rapido o più elevato, ma viene comunque assorbita una quantità significativa di nicotina (80-93%).

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4,9 - 20%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con le concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

Biotrasformazione

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi del composto originale. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche polmonare e renale.

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della

nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a trans-3'-idrossicotinina, che risulta essere il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina che la cotinina vanno incontro a glucuronizzazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/ora. La clearance non renale della nicotina è circa il 75% della clearance totale. La nicotina ed i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina, in seguito ad appropriati test, è risultata non mutagena. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo nella crescita pre e post-natale e alterazioni e ritardi nello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti sono stati osservati soltanto in seguito all'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli raccomandati per NiQuitin pastiglie gusto menta. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
sodio alginato (E401)
gomma xanthan (E415)
potassio bicarbonato (E501)
calcio polycarbophil
sodio carbonato anidro (E500i)
aspartame (E951)
magnesio stearato (E470b)
aroma menta in polvere 57581 (contiene lattosio e proteine della soia).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di Validità

Blister: 18 mesi.

Tubo di polipropilene: 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente o opaco di polivinil cloruro/polietilene/poliviniliden cloruro in confezioni da 12, 24, 36 e 72 pastiglie o tubo di polipropilene contenente 24 pastiglie con tappo richiudibile, in confezioni da 24 e 72 pastiglie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

11. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 034283438 - 12 pastiglie gusto menta 4 mg (blister opaco)
AIC 034283491 - 24 pastiglie gusto menta 4 mg (blister opaco)
AIC 034283440 - 36 pastiglie gusto menta 4 mg (blister opaco)
AIC 034283453 - 72 pastiglie gusto menta 4 mg (blister opaco)

AIC 034283402 - 12 pastiglie gusto menta 4 mg (blister trasparente)
AIC 034283489 - 24 pastiglie gusto menta 4 mg (blister trasparente)
AIC 034283414 - 36 pastiglie gusto menta 4 mg (blister trasparente)
AIC 034283426 - 72 pastiglie gusto menta 4 mg (blister trasparente)

AIC 034283527 - 24 pastiglie gusto menta 4 mg (tubo di polipropilene)
AIC 034283539 - 72 pastiglie gusto menta 4 mg (tubo di polipropilene)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 6 Dicembre 2010

12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 1,5 mg pastiglie

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene: nicotina 1,5 mg (come resinato di nicotina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia

Pastiglie mini, ovali da bianco a bianco sporco con superfici convesse, una delle quali riporta impressa la scritta "L".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato nel trattamento della dipendenza da tabacco per ridurre i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio di fumare, durante un tentativo di smettere di fumare (vedere sezione 5.1). La sospensione permanente del consumo di tabacco rappresenta l'obiettivo finale.

NiQuitin deve essere utilizzato preferibilmente in associazione a un programma di supporto comportamentale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

I fumatori devono impegnarsi al massimo a smettere di fumare completamente durante il trattamento con NiQuitin.

Il dosaggio della pastiglia da assumere dipende dalle abitudini di fumo dei singoli soggetti.

NiQuitin 1,5 mg è indicato per i fumatori di 20 sigarette o meno al giorno.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Adulti (da 18 anni in su)

Assumere una pastiglia ogni volta che si sente un forte bisogno di fumare.

Si deve usare ogni giorno un quantitativo sufficiente di pastiglie, generalmente 8-12, fino ad un massimo di 15. Continuare a usare le pastiglie fino a 6 settimane per interrompere l'abitudine al fumo, poi ridurre gradualmente il consumo. Quando il consumo giornaliero è di 1-2 pastiglie, il trattamento deve essere sospeso.

Come aiuto a restare senza fumare dopo il trattamento, è possibile prendere una pastiglia in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare.

Si raccomanda a chi prende le pastiglie per più di 9 mesi di richiedere ulteriore consiglio e aiuto al medico o al farmacista.

Popolazione pediatrica

NiQuitin può essere utilizzato dagli adolescenti (dai 12 ai 17 anni compresi) solo sotto controllo medico.

NiQuitin non è raccomandato nei bambini sotto i 12 anni per carenza di dati di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Si deve mettere in bocca una pastiglia e lasciarla sciogliere. Di tanto in tanto bisogna spostarla da una parte all'altra della bocca fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 10 minuti). La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

Non mangiare o bere mentre se si ha una pastiglia in bocca.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

4.3 Controindicazioni

- Soggetti ipersensibili alla nicotina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- bambini di età inferiore ai 12 anni
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I rischi associati all'uso della terapia nicotinică sostitutiva (TNS) sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo, con infarto miocardico recente, angina instabile o ingravescente, compresa l'angina di Prinzmetal, gravi aritmie cardiache, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente devono essere incoraggiati a smettere di fumare immediatamente mediante interventi non farmacologici (come la terapia di supporto psicologico). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione l'uso di NiQuitin, ma, poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico.

Diabete mellito: si deve raccomandare ai pazienti con diabete mellito di controllare i livelli di glicemia più frequentemente del solito dopo l'inizio della TNS, dato che le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono interferire con il metabolismo dei carboidrati.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

Insufficienza renale ed epatica: usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina e dei suoi metaboliti può risultare diminuita, col rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.

Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato: usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato e feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.

Disturbi gastrointestinali: l'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in pazienti che soffrono di esofagite e ulcera gastrica o peptica, per cui, in questi soggetti, le preparazioni orali per la TNS devono essere usate con cautela. È stata segnalata anche stomatite ulcerosa.

Crisi convulsive: Usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di convulsioni sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per i bambini piccoli: quantità di nicotina tollerate dai fumatori adulti e adolescenti possono causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, per evitare che vengano usati impropriamente, maneggiati od ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo di tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può pertanto indurre un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara e al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sodio: Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) per pastiglia e quindi può essere dichiarato privo di sodio.

Nel corso di un tentativo di smettere di fumare, l'utilizzatore non deve alternare NiQuitin con gomme alla nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica indicano una disponibilità di nicotina maggiore con NiQuitin rispetto alle gomme.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. La nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina.

Smettere di fumare può richiedere l'aggiustamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'intervento singolo più efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole, il medico può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto in un tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto collegato all'uso della TNS è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore e all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori e ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più precocemente possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che liberano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza.

Allattamento al seno

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

Durante l'allattamento sarebbe ideale riuscire a smettere di fumare senza l'ausilio della TNS. Tuttavia, alle donne che non riescono a smettere da sole, il medico può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto in un tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che liberano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere il prodotto.

Fertilità

Studi in ratti maschi hanno mostrato che la nicotina può diminuire il peso del testicolo, causare una diminuzione reversibile del numero delle cellule di Sertoli con danneggiamento della spermatogenesi, e risultare in vari cambiamenti nell'epididimo e vasi deferenti. Tuttavia, effetti simili non sono stati riportati negli uomini.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari. In ogni caso, chi fa uso di prodotti sostitutivi della nicotina deve essere consapevole che la cessazione del fumo può causare cambiamenti a livello comportamentale.

4.8 Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Tali reazioni possono essere attribuite agli effetti farmacologici della nicotina, alcuni dei quali sono dose-dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin da parte di chi non è abituato a inalare il fumo del tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi segnalati, quali depressione, irritabilità, ansia, aumento dell'appetito e insonnia, possono essere associati all'astinenza dal fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, vertigini, disturbi del sonno, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono mostrate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa/Eventi avversi
Disturbi del sistema immunitario	-
Molto raro	Reazioni anafilattiche
Non noto	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	-
Comune	irritabilità, ansia, disturbi del sonno, fra i quali sogni anomali
Non Comune	Nervosismo, depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri; cefalee
Non noto	Tremore, dysgeusia, parestesia della bocca, crisi convulsive*
Patologie cardiache	
Non comune	palpitazioni; tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	tosse; mal di gola
Non noto	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto Comune	nausea; irritazione di bocca/gola e lingua
Comune	vomito, diarrea, disturbi gastrointestinali, flatulenza, singhiozzo, pirosi gastrica, dispepsia
Non noto	Disfagia, eruttazione, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Eruzione cutanea
Non noto	Angioedema, prurito, eritema, iperidrosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Fatica, malessere, dolore al petto
Non noto	Malattia simil-influenzale**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa/Eventi avversi
Infezioni ed infestazioni Comune	Faringite

*osservate in pazienti che assumono una terapia anticonvulsiva o con una storia di epilessia

**questi eventi possono essere dovuti anche ai sintomi di sospensione in seguito alla cessazione del fumare

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata tra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi: si prevede che i segni e i sintomi da sovradosaggio di pastiglie alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto da nicotina inclusi pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, cefalea, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza.

Spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali) possono scaturire con elevati sovradosaggi.

Trattamento: in caso di sovradosaggio (ad esempio troppe pastiglie alla nicotina ingerite) l'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. Deve essere immediatamente interrotta qualsiasi forma di assunzione di nicotina e il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento a livello gastrointestinale della nicotina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso prodotti del tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione si associa all'insorgenza di un desiderio di fumare e ai sintomi dell'astinenza. Tali sintomi di desiderio e astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, agitazione e aumento dell'appetito e del peso. Il desiderio di fumare e i sintomi di astinenza hanno la massima intensità durante le prime settimane della sospensione dal fumo, diminuendo successivamente. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e gli studi clinici che misurano l'intensità del desiderio di fumare e degli altri sintomi di astinenza hanno dimostrato che allevia questi sintomi quando essi hanno la massima intensità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

NiQuitin si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile per l'assorbimento a livello buccale o l'ingestione (per deglutizione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie avviene tipicamente in 10 minuti. L'assunzione di una pastiglia ogni ora determina

concentrazioni plasmatiche massime e minime (c_{max} e c_{min}) allo stato stazionario rispettivamente di 18,4 e 15,0 ng/ml.

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4,9%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche renale e polmonare.

Biotrasformazione

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a trans-3'-idrossicotinina, che è il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina sia la cotinina vanno incontro a glucuronidazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/h. La clearance non renale è circa il 75% della clearance totale. La nicotina e i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina è risultata non mutagena negli appositi test. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna chiara evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo della crescita pre- e post-natale e alterazioni e ritardi dello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti sono stati osservati soltanto in seguito all'esposizione a livelli di nicotina molto più elevati di quelli derivanti dall'uso di NiQuitin alle dosi raccomandate. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

Il confronto tra l'esposizione sistemica necessaria a indurre gli eventi avversi osservati nei test preclinici, con l'esposizione associata all'uso di NiQuitin alle dosi raccomandate, indica che il rischio potenziale è basso e superato dai vantaggi dimostrabili della terapia nicotinic nella cessazione del fumo. Tuttavia, NiQuitin dovrebbe essere usato dalle donne in gravidanza solo su raccomandazione medica, nei casi in cui altre forme di trattamento hanno fallito.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Sodio alginato (E401)
Gomma xantana (E415)
Potassio bicarbonato (E501)
Calcio poliacarbofil
Sodio carbonato anidro (E500)
Potassio acesulfame (E950)
Aroma mascherante il gusto 031431
Aroma menta piperita 022173
Aroma mentolo 020184
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in polipropilene a prova di bambino / tappo con incorporato un essiccante a setaccio molecolare (sodio alluminosilicato), contenente 20 pastiglie mini.

La confezione può contenere 1 o 3 contenitori di pastiglie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per l'eliminazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Perrigo Italia Italia S.r.l. Viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma
8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC 034283541 NiQuitin 1,5 mg Pastiglie Gusto Menta - 20 Pastiglie in contenitore Pp
AIC 034283554 NiQuitin 1,5 mg Pastiglie Gusto Menta - 60 Pastiglie in contenitore Pp
9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Determina n. 1345/2009 del 21 Settembre 2009 – in GU n. 232 del 6 Ottobre 2009
10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 4 mg pastiglie

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene: nicotina 4 mg (come resinato di nicotina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

Eccipiente con effetti noti

Ogni pastiglia contiene 4 mg di sodio

3 FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia

Pastiglie mini, ovali da bianco a bianco sporco con superfici convesse, una delle quali riporta impressa la scritta "NIC4".

Dimensioni di circa 10 mm di lunghezza e 5 mm di larghezza

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato nel trattamento della dipendenza da tabacco per ridurre i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio di fumare, durante un tentativo di smettere di fumare (vedere sezione 5.1). La sospensione permanente del consumo di tabacco rappresenta l'obiettivo finale.

NiQuitin deve essere utilizzato preferibilmente in associazione a un programma di supporto comportamentale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

I fumatori devono impegnarsi al massimo a smettere di fumare completamente durante il trattamento con NiQuitin.

Il dosaggio della pastiglia da assumere dipende dalle abitudini di fumo dei singoli soggetti.

NiQuitin 4 mg è indicato per i fumatori di più di 20 sigarette al giorno.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Adulti (da 18 anni in su)

Assumere una pastiglia ogni volta che si sente un forte bisogno di fumare.

Si deve usare ogni giorno un quantitativo sufficiente di pastiglie, generalmente 8-12, fino a un massimo di 15.

Continuare a usare le pastiglie fino a 6 settimane per interrompere l'abitudine al fumo, poi ridurre gradualmente il consumo. Quando il consumo giornaliero è di 1-2 pastiglie, il trattamento deve essere sospeso.

Come aiuto a restare senza fumare dopo il trattamento, è possibile prendere una pastiglia in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare.

Si raccomanda a chi prende le pastiglie per più di 9 mesi di richiedere ulteriore consiglio e aiuto al medico o al farmacista.

Popolazione pediatrica

NiQuitin può essere utilizzato dagli adolescenti (dai 12 ai 17 anni compresi) solo sotto controllo medico.

NiQuitin non è raccomandato nei bambini sotto i 12 anni per carenza di dati di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Si deve mettere in bocca una pastiglia e lasciarla sciogliere. Di tanto in tanto bisogna spostarla da una parte all'altra della bocca fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 10 minuti). La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

Non mangiare o bere mentre se si ha una pastiglia in bocca.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

4.3 Controindicazioni

- Soggetti ipersensibili alla nicotina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- bambini di età inferiore ai 12 anni
- non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I rischi associati all'uso della terapia nicotinică sostitutiva (TNS) sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo, con infarto miocardico recente, angina instabile o ingravescente, compresa l'angina di Prinzmetal, gravi aritmie cardiache, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente devono essere incoraggiati a smettere di fumare immediatamente mediante interventi non-farmacologici (come la terapia di supporto psicologico). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione l'uso di NiQuitin, ma, poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico.

Diabete mellito: si deve raccomandare ai pazienti con diabete mellito di controllare i livelli di glicemia più frequentemente del solito dopo l'inizio della TNS, dato che le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono interferire con il metabolismo dei carboidrati.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

Insufficienza renale ed epatica: usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina e dei suoi metaboliti può risultare diminuita, col rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.

Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato: usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato e feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.

Disturbi gastrointestinali: L'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in pazienti che soffrono di esofagite e ulcera gastrica o peptica, per cui, in questi soggetti, le preparazioni orali per la TNS devono essere usate con cautela. È stata segnalata anche stomatite ulcerosa.

Crisi convulsive: Usare con cautela in soggetti che assumono una terapia anti-convulsiva o con una storia di epilessia poiché casi di crisi convulsive sono state riportate in associazione alla nicotina.

Pericolo per i bambini piccoli: quantità di nicotina tollerate dai fumatori adulti e adolescenti possono causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, per evitare che vengano usati impropriamente, maneggiati od ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo di tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può pertanto indurre un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara e al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Sodio: Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) per pastiglia e quindi può essere dichiarato privo di sodio.

Nel corso di un tentativo di smettere di fumare, il consumatore non deve alternare NiQuitin con gomme alla nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica indicano una disponibilità di nicotina maggiore con NiQuitin rispetto alle gomme.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. La nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina.

Smettere di fumare può richiedere l'aggiustamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'intervento singolo più efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS.

Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole, il medico può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto in un tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto collegato all'uso della TNS è minore di quello associato al fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore ed all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori ed ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più precocemente possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi.

Prodotti che liberano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa rispetto ai cerotti. Tuttavia, questi ultimi sono consigliati per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza.

Allattamento al seno

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

Durante l'allattamento sarebbe ideale riuscire a smettere di fumare senza l'ausilio della TNS. Tuttavia, alle donne che non riescono a smettere da sole, il medico può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto in un tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che liberano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere la TNS.

Fertilità

Studi in ratti maschi hanno mostrato che la nicotina può diminuire il peso del testicolo, causare una diminuzione reversibile del numero delle cellule di Sertoli con danneggiamento della spermatogenesi, e risultare in vari cambiamenti nell'epididimo e vasi deferenti. Tuttavia, effetti simili non sono stati riportati negli uomini.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari. In ogni caso, chi fa uso di prodotti sostitutivi della nicotina deve essere consapevole che la cessazione del fumo può causare cambiamenti a livello comportamentale.

4.8 Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Tali reazioni possono essere attribuite agli effetti farmacologici della nicotina, alcuni dei quali sono dose-dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin

provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin da parte di chi non è abituato a inalare il fumo del tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi segnalati, quali depressione, irritabilità, ansia, aumento dell'appetito e insonnia, possono essere associati all'astinenza dal fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, vertigini, disturbi del sonno, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono mostrate in ordine di gravità decrescente

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa/Eventi avversi
Disturbi del sistema immunitario	-
Molto raro	Reazioni anafilattiche
Non noto	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	-
Comune	Irritabilità, ansia, disturbi del sonno, fra i quali sogni anomali
Non Comune	Nervosismo, depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri; cefalee
Non noto	Tremore, dysgeusia, parestesia della bocca, crisi convulsive*
Patologie cardiache	
Non comune	palpitazioni; tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	tosse; mal di gola
Non noto	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto Comune	nausea; irritazione di bocca/gola e lingua
Comune	vomito, diarrea, disturbi gastrointestinali, flatulenza, singhiozzo, pirosi gastrica, dispepsia
Non noto	Disfagia, eruttazione, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Eruzione cutanea
Non noto	Angioedema, prurito, eritema, iperidrosi

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa/Eventi avversi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Fatica, malessere, dolore al petto
Non noto	Malattia simil-influenzale **
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Faringite

*osservate in pazienti che assumono una terapia anticonvulsiva o con una storia di epilessia

**questi eventi possono essere dovuti anche ai sintomi di sospensione in seguito alla cessazione del fumare

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La dose minima letale di nicotina in un uomo che non ha sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Nei bambini, quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose e possono rivelarsi fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e va trattato immediatamente.

Sintomi: si prevede che i segni e i sintomi da sovradosaggio di pastiglie alla nicotina siano gli stessi di quelli da avvelenamento acuto da nicotina inclusi pallore, sudorazione fredda, salivazione, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, cefalea, capogiro, disturbi dell'udito e della vista, tremore, confusione mentale e debolezza.

Spossatezza, ipotensione, insufficienza respiratoria, polso accelerato, debole o irregolare, collasso circolatorio e convulsioni (incluse convulsioni terminali) possono scaturire con elevati sovradosaggi.

Trattamento: in caso di sovradosaggio (ad esempio troppe pastiglie alla nicotina ingerite) l'utilizzatore deve rivolgersi al medico immediatamente. Deve essere immediatamente interrotta qualsiasi forma di assunzione di nicotina e il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento a livello gastrointestinale della nicotina.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da nicotina

Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso prodotti del tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione si associa all'insorgenza di un forte desiderio di fumare e ai sintomi dell'astinenza. Tali sintomi di desiderio e astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, agitazione e aumento dell'appetito e del peso. Il desiderio di fumare ed i sintomi di astinenza hanno la massima intensità durante le prime settimane della sospensione dal fumo,

diminuendo successivamente. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e gli studi clinici che misurano l'intensità del desiderio di fumare e degli altri sintomi di astinenza hanno dimostrato che allevia questi sintomi quando essi hanno la massima intensità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

NiQuitin si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile per l'assorbimento a livello buccale o l'ingestione (per deglutizione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie avviene tipicamente in 10 minuti. La concentrazione plasmatica media di nicotina che si raggiunge dopo una singola dose da 4 mg è di circa 9,1 ng/ml.

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4,9%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche renale e polmonare.

Biotrasformazione

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a trans-3'-idrossicotinina, che è il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina sia la cotinina vanno incontro a glucuronidazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/h. La clearance non renale è circa il 75% della clearance totale. La nicotina e i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina è risultata non mutagena negli appositi test. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna chiara evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo della crescita pre- e post-natale e alterazioni e ritardi dello sviluppo post-natale del sistema nervoso centrale.

Gli effetti sono stati osservati soltanto in seguito all'esposizione a livelli di nicotina più elevati di quelli derivanti dall'uso di NiQuitin alle dosi raccomandate. Gli effetti sulla fertilità non sono ancora stati stabiliti.

Il confronto tra l'esposizione sistemica necessaria a indurre gli eventi avversi osservati nei test preclinici, con l'esposizione associata all'uso di NiQuitin alle dosi raccomandate, indica che il rischio potenziale è basso e superato dai vantaggi dimostrabili della terapia nicotinic nella cessazione del fumo. Tuttavia, NiQuitin dovrebbe essere usato dalle donne in gravidanza solo su raccomandazione medica, nei casi in cui altre forme di trattamento hanno fallito.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Sodio alginato (E401)
Gomma xantana (E415)
Potassio bicarbonato (E501)
Calcio poliacarbofil
Sodio carbonato anidro (E500)
Potassio acesulfame (E950)
Polvere di sapore di menta
Sucralosio (E955)

Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in polipropilene a prova di bambino / tappo con incorporato un essiccante a setaccio molecolare (alluminosilicato di sodio), contenente 20 pastiglie mini.

La confezione può contenere 1, 3 o 5 contenitori di pastiglie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per l'eliminazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perrigo Italia Italia S.r.l. Viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 034283566 NiQuitin 4 mg Pastiglie Gusto Menta - 20 Pastiglie in contenitore Pp

AIC 034283578 NiQuitin 4 mg Pastiglie Gusto Menta - 60 Pastiglie in contenitore Pp

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determina n. 1345/2009 del 21 Settembre 2009 – in GU n. 232 del 6 Ottobre 2009

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NiQuitin 1,5 mg pastiglie gusto agrumi.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene: nicotina 1,5 mg (come resinato di nicotina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia

Pastiglie ovali da bianche a quasi bianche di 10 mm di lunghezza, 5 mm di larghezza, con superfici convesse, una delle quali porta impresso il logo "U".

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NiQuitin è indicato nel trattamento della dipendenza da tabacco per ridurre i sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio di fumare, durante un tentativo di smettere di fumare (vedere sezione 5.1). La sospensione permanente del consumo di tabacco rappresenta l'obiettivo finale.

NiQuitin deve essere utilizzato preferibilmente in associazione a un programma di supporto comportamentale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

I fumatori che fanno ricorso a NiQuitin devono impegnarsi al massimo a smettere completamente di fumare durante il trattamento.

Adulti (dai 18 anni in su)

NiQuitin 1,5 mg pastiglie è indicato per i fumatori di 20 sigarette o meno al giorno.

Una terapia comportamentale di supporto generalmente migliora le percentuali di successo.

Assumere una pastiglia mini ogni volta che si sente un forte bisogno di fumare.

Si deve usare ogni giorno un quantitativo sufficiente di pastiglie, generalmente 8-12, fino a un massimo di 15.

Continuare a usare le pastiglie fino a 6 settimane per interrompere l'abitudine al fumo, poi ridurre gradualmente il consumo. Quando il consumo giornaliero è di 1-2 pastiglie, il trattamento deve essere sospeso.

Come aiuto a restare senza fumare dopo il trattamento, è possibile prendere una pastiglia in situazioni in cui si è fortemente tentati di fumare.

Si raccomanda a chi prende le pastiglie per più di 9 mesi di richiedere ulteriore consiglio e aiuto al medico o al farmacista.

Popolazione pediatrica:

NiQuitin può essere utilizzato dagli adolescenti (dai 12 ai 17 anni compresi) solo sotto controllo medico.

NiQuitin è controindicato nei bambini sotto i 12 anni.

Modo di somministrazione

Per mucosa orale. Si deve mettere in bocca una pastiglia mini e lasciarla sciogliere. Di tanto in tanto, bisogna spostarla da una parte all'altra della bocca, in maniera ripetuta, fino ad ottenerne il completo scioglimento (circa 10 minuti). La pastiglia non deve essere masticata né ingerita intera.

Non mangiare o bere mentre si ha una pastiglia in bocca.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla nicotina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- Bambini di età inferiore ai 12 anni;
- Non fumatori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I rischi associati all'uso della terapia nicotinică sostitutiva (TNS) sono ampiamente superati dai ben noti pericoli del fumo continuo.

I soggetti dipendenti dal fumo, con infarto miocardico recente, angina instabile o ingravesciente, compresa l'angina di Prinzmetal, gravi aritmie cardiache, ipertensione non controllata o un evento cerebrovascolare recente devono essere incoraggiati a smettere di fumare immediatamente mediante interventi non farmacologici (come la terapia di supporto psicologico). Se tale approccio fallisce, si può prendere in considerazione l'uso di NiQuitin, ma, poiché i dati di sicurezza su questo gruppo di pazienti sono limitati, l'inizio della terapia deve avvenire solo sotto stretto controllo medico.

Diabete mellito: si deve raccomandare ai pazienti con diabete mellito di controllare i livelli di glicemia più frequentemente del solito dopo l'inizio della TNS, dato che le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono interferire con il metabolismo dei carboidrati.

Reazioni allergiche: suscettibilità ad angioedema e orticaria.

Per pazienti che presentano le seguenti condizioni, la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere fatta da uno specialista:

- *Insufficienza renale ed epatica:* usare con cautela in pazienti che presentano insufficienza epatica da moderata a grave e/o insufficienza renale grave, perché la clearance della nicotina e dei suoi metaboliti può risultare diminuita, col rischio potenziale di un aumento degli effetti indesiderati.
- *Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti che presentano ipertiroidismo non controllato e feocromocitoma poiché la nicotina causa il rilascio di catecolamine.
- *Disturbi gastrointestinali:* l'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi in pazienti che soffrono di esofagite e ulcera gastrica o peptica, per cui, in questi soggetti, le preparazioni orali per la TNS devono essere usate con cautela. È stata segnalata anche stomatite ulcerosa.

Pericolo per i bambini piccoli: quantità di nicotina tollerate dai fumatori adulti e adolescenti possono causare tossicità grave nei bambini piccoli con possibile esito fatale. I prodotti contenenti nicotina devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini, per evitare che vengano usati impropriamente, maneggiati od ingeriti.

Smettere di fumare: gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo di tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato dal CYP 1A2 (e forse dal CYP 1A1). La sospensione del fumo può pertanto indurre un rallentamento del metabolismo con conseguente aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci. Ciò può essere clinicamente importante per i prodotti con una finestra terapeutica ristretta come ad es. teofillina, tacrina, clozapina e ropinirolo.

Dipendenza da TNS: la dipendenza da TNS è rara e al contempo meno dannosa e più facile da interrompere di quella causata dal fumo.

Nel corso di un tentativo di smettere di fumare, l'utilizzatore non deve alternare NiQuitin pastiglie con gomme alla nicotina, in quanto i dati di farmacocinetica indicano una disponibilità di nicotina maggiore con NiQuitin pastiglie rispetto alle gomme.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni rilevanti dal punto di vista clinico fra la terapia nicotinică sostitutiva ed altri farmaci, tuttavia la nicotina potrebbe potenziare gli effetti emodinamici dell'adenosina. Smettere di fumare può richiedere un adeguamento di alcune terapie farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Studi in ratti maschi hanno mostrato che la nicotina può diminuire il peso dei testicoli, causare una diminuzione reversibile del numero di cellule del Sertoli con compromissione della spermatogenesi e comportare varie modificazioni a carico dell'epididimo e del dotto deferente. Tuttavia, nell'uomo non sono stati segnalati effetti analoghi.

Vedere il paragrafo 5.3

Gravidanza

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura o mortalità perinatale. Smettere di fumare è l'intervento singolo più efficace per migliorare la salute sia della madre fumatrice sia del suo bambino. Prima si raggiunge l'astinenza meglio è.

L'ideale sarebbe riuscire a smettere di fumare in gravidanza senza l'ausilio della TNS. Comunque alle donne che non riescono a smettere da sole, il medico può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto in un tentativo di smettere di fumare. Il rischio per il feto collegato all'uso della TNS è minore di quello associato al

fumo di tabacco, grazie ad una concentrazione plasmatica massima di nicotina inferiore e all'assenza di esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

In ogni caso, siccome la nicotina passa al feto alterandone i movimenti respiratori e ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere alla TNS deve essere presa il più precocemente possibile durante la gravidanza. L'obiettivo dovrebbe essere di utilizzare la TNS solo per 2-3 mesi. Prodotti che liberano nicotina in modo intermittente sono preferibili in quanto forniscono generalmente una dose giornaliera di nicotina più bassa, tuttavia, i cerotti sono necessari per donne che soffrono di nausea durante la gravidanza. Se si utilizzano i cerotti, è opportuno, se possibile, toglierli durante la notte, quando il feto normalmente non sarebbe esposto alla nicotina.

Allattamento

La nicotina che deriva dal fumo e dalla TNS si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la concentrazione di nicotina a cui è esposto il bambino con la TNS è relativamente bassa e meno nociva del fumo passivo a cui lo stesso verrebbe altrimenti esposto.

Durante l'allattamento sarebbe ideale riuscire a smettere di fumare senza l'ausilio della TNS. Tuttavia, alle donne che non riescono a smettere da sole, il medico può consigliare di ricorrere alla TNS come supporto in un tentativo di smettere di fumare.

L'uso di preparazioni TNS che liberano nicotina in modo intermittente, rispetto ai cerotti, può minimizzare la concentrazione di nicotina nel latte materno dato che il tempo che intercorre tra la somministrazione della TNS e l'allattamento può essere più facilmente prolungato. Le donne dovrebbero cercare di allattare subito prima di assumere il prodotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NiQuitin non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Tuttavia, chi utilizza prodotti sostitutivi della nicotina deve sapere che smettere di fumare può causare cambiamenti nel comportamento.

4.8 Effetti indesiderati

La TNS può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Tali reazioni possono essere attribuite agli effetti farmacologici della nicotina, alcuni dei quali sono dose-dipendenti. Non è stato provato che, alle dosi raccomandate, NiQuitin provochi gravi effetti indesiderati. L'uso eccessivo di NiQuitin da parte di chi non è abituato a inalare il fumo del tabacco potrebbe causare nausea, sensazione di svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi segnalati, quali depressione, irritabilità, ansia, aumento dell'appetito e insonnia, possono essere associati all'astinenza dal fumo. I soggetti che smettono di fumare con qualunque metodo possono sviluppare cefalea, capogiro, disturbi del sonno, aumento della tosse o raffreddore.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi, organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi, organi e frequenza	Reazione Avversa / Evento
Disturbi del sistema immunitario	
<i>molto raro</i>	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	
<i>comune</i>	irritabilità, ansia, disturbi del sonno, fra i quali sogni anomali
<i>non comune</i>	nervosismo, depressione.
Patologie del sistema nervoso	

<i>comune</i>	capogiro, cefalea
Patologie cardiache	
<i>non comune</i>	palpitazioni, aumento della frequenza cardiaca
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	tosse, mal di gola
Patologie gastrointestinali	
<i>molto comune</i>	nausea, irritazione di bocca/gola e lingua.
<i>comune</i>	vomito, diarrea, malessere gastrointestinale, flatulenza, singhiozzo, pirosi gastrica, dispepsia.
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	
<i>non comune</i>	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione	
<i>non comune</i>	stanchezza, malessere, dolore toracico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Popolazione pediatrica (dai 12 ai 17 anni di età)

Non ci sono dati specifici di eventi avversi per questa popolazione. Tuttavia, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti dovrebbero essere gli stessi degli adulti, in base ad uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato un profilo farmacocinetico simile nel gruppo di età adolescente rispetto agli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: la dose minima letale di nicotina in pazienti che non hanno sviluppato tolleranza è stata stimata fra 40 e 60 mg. Quantità anche piccole di nicotina possono essere pericolose per i bambini e possono risultare fatali. Un sospetto avvelenamento da nicotina in un bambino deve essere considerato un'emergenza medica e trattato immediatamente.

I sintomi da avvelenamento acuto da nicotina comprendono: nausea, salivazione, dolori addominali, diarrea, sudorazione, cefalea, vertigini, disturbi dell'udito e marcata debolezza. Nei casi estremi, questi sintomi possono essere seguiti da ipotensione, pulsazioni veloci, deboli o irregolari, difficoltà respiratorie, spossatezza, collasso circolatorio e convulsioni terminali.

Trattamento: deve essere immediatamente interrotta qualsiasi forma di assunzione di nicotina e il paziente deve essere trattato sintomaticamente. Se necessario, si deve praticare la respirazione artificiale con ossigeno. Il carbone attivo riduce l'assorbimento a livello gastrointestinale della nicotina.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da nicotina
Codice ATC: N07BA01

Meccanismo d'azione

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e ha marcati effetti cardiovascolari e sul SNC. Se assunta attraverso prodotti del tabacco ha mostrato di indurre dipendenza e la sua sospensione si associa all'insorgenza di un desiderio di fumare e ai sintomi dell'astinenza. Tali sintomi di desiderio e astinenza comprendono: impellente desiderio di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, agitazione e aumento dell'appetito e del peso. Il desiderio di fumare e i sintomi di astinenza hanno la massima intensità durante le prime settimane della sospensione dal fumo, diminuendo successivamente. Le pastiglie sostituiscono in parte la nicotina fornita dal tabacco e gli studi clinici che misurano l'intensità del desiderio di fumare e degli altri sintomi di astinenza hanno dimostrato che allevia questi sintomi quando essi hanno la massima intensità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

NiQuitin si scioglie completamente nel cavo orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia risulta disponibile per l'assorbimento a livello buccale o l'ingestione (per deglutizione). La dissoluzione completa di NiQuitin pastiglie avviene tipicamente in 10 minuti. L'assunzione di una pastiglia ogni ora determina concentrazioni plasmatiche massime e minime (C_{max} and C_{min}) allo stato stazionario rispettivamente di 18,4 e 15,0 ng/ml.

Distribuzione

Dal momento che il legame della nicotina alle proteine plasmatiche è basso (4,9%), il volume di distribuzione della nicotina risulta elevato (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH-dipendente, con concentrazioni massime a livello di cervello, stomaco, rene e fegato.

Biotrasformazione

La nicotina è ampiamente metabolizzata a numerosi metaboliti, tutti farmacologicamente meno attivi. Il metabolismo della nicotina avviene prevalentemente a livello epatico, ma anche renale e polmonare.

La nicotina è metabolizzata principalmente a cotinina, ma anche a nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e le sue concentrazioni plasmatiche sono 10 volte più elevate di quelle della nicotina. La cotinina è ulteriormente ossidata a trans-3'-idrossicotinina, che è il metabolita della nicotina presente in concentrazioni maggiori nelle urine. Sia la nicotina sia la cotinina vanno incontro a glucuronidazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (da 1 a 4 ore). La clearance totale della nicotina varia da 62 a 89 l/h. La clearance non renale è circa il 75% della clearance totale. La nicotina e i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale di nicotina non metabolizzata dipende principalmente dal pH urinario: quanto più è acido, tanto maggiore è l'escrezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità generale della nicotina è ben nota e di ciò si è tenuto conto nello schema posologico indicato. La nicotina è risultata non mutagena negli appositi test. I risultati dei test di cancerogenesi non hanno fornito alcuna chiara evidenza di un effetto oncogeno della nicotina. In studi condotti su animali gravidi, la nicotina ha mostrato effetti tossici nella madre e conseguentemente segni di tossicità lieve nel feto. Ulteriori effetti sono stati: ritardo della crescita pre- e postnatale e alterazioni e ritardi dello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale.

Studi condotti in femmine di roditori hanno mostrato che la nicotina può diminuire il numero degli ovociti nelle tube di Fallopio, ridurre la concentrazione di estradiolo sierico e indurre una serie di modificazioni all'ovaio e all'utero. Studi condotti in ratti maschi hanno mostrato che la nicotina può diminuire il peso dei testicoli, indurre una riduzione reversibile del numero di cellule del Sertoli, con compromissione della spermatogenesi, e comportare una serie di modificazioni a carico dell'epididimo e dei vasi deferenti. Tali effetti sono stati osservati solo dopo esposizione a livelli di nicotina molto superiori a quelli che si ottengono con l'uso di NiQuitin alle dosi raccomandate.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Sodio alginato (E401)

Sodio carbonato anidro (E500)

Calcio polycarbophil

Magnesio stearato (E470b)
Gomma xantana (E415)
Acesulfame potassico (E950)
Potassio bicarbonato(E501)
Aroma Agrumi
Aroma Menta piperita

6.3 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in polipropilene a prova di bambino / tappo con incorporato un essiccante a setaccio molecolare (sodio alluminosilicato), contenente 20 pastiglie.

La confezione può contenere 20 pastiglie o 3 confezioni da 20 pastiglie (60 pastiglie).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chefaro Pharma Italia S.r.l. – Viale Castello della Magliana 18, Roma

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034283667 - "1,5 Mg Pastiglie Gusto Agrumi" 20 Pastiglie In Contenitore Pp

034283679 - "1,5 Mg Pastiglie Gusto Agrumi" 3x20 Pastiglie In Contenitore Pp

11 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 DATA DI REVISIONE DEL TESTO