

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NICOTINELL TTS 21 mg/24 h, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

S(-)-Nicotine 52,5 mg

Pour un dispositif transdermique de 2,0 g d'une surface efficace de 30 cm².

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

Posologie

Le degré de dépendance à la nicotine sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour ou par le test de Fagerström.

Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les formes orales de substituts nicotiques telles que les gommes à mâcher NICOTINELL 2mg ou les comprimés à sucer NICOTINELL 1mg.

En cas d'association, il est conseillé de prendre un avis médical.

- Monothérapie

	Phase initiale 3 à 4 semaines	Suivi de traitement 3 à 4 semaines	Sevrage thérapeutique 3 à 4 semaines
--	-------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

Score de 5 ou plus au test de Fagerström ou Fumeurs de 20 cigarettes ou plus par jour	NICOTINELL TTS 21 mg/24 h	NICOTINELL TTS 14 mg/24 h * ou NICOTINELL TTS 21 mg/24 h	NICOTINELL TTS 7 mg/24 h ou NICOTINELL TTS 14 mg/24 h puis NICOTINELL TTS 7 mg/24 h*
Score inférieur à 5 au test de Fagerström ou Fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour	NICOTINELL TTS 14 mg/24 h ou Augmentation à NICOTINELL TTS 21 mg/24 h*	NICOTINELL TTS 14 mg/24 h ou NICOTINELL TTS 7 mg/24 h **	NICOTINELL TTS 7 mg/24 h ou Arrêt du traitement**

*Selon les résultats sur les symptômes de sevrage.

**En cas de résultats satisfaisants.

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

La durée du traitement est d'environ 3 mois mais peut varier en fonction de la réponse individuelle.

Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament au-delà de 6 mois.

- En association avec les formes orales (gommes à mâcher NICOTINELL 2 mg ou comprimés à sucer NICOTINELL 1 mg) :

Les personnes qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrésistibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer les dispositifs transdermiques avec une forme orale agissant plus rapidement sur les symptômes du sevrage, comme les gommes à mâcher NICOTINELL 2 mg ou les comprimés à sucer NICOTINELL 1 mg.

L'association des dispositifs transdermiques avec les formes orales a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.

Traitement initial

Il est conseillé de commencer le traitement avec un dispositif transdermique de 21mg/24 h en association avec les gommes à mâcher NICOTINELL 2mg ou les comprimés à sucer NICOTINELL 1mg chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Au moins 4 comprimés (1 mg) ou gommes à mâcher (2 mg) doivent être utilisés. Dans la plupart des cas, 5 à 6 comprimés de 1 mg ou gomme à mâcher de 2 mg sont suffisants. Ne pas prendre plus de 15 comprimés 1 mg ou gommes 2 mg à mâcher par jour.

En situation normale, le traitement devrait durer 6 à 12 semaines. Puis, la dose de nicotine doit être réduite graduellement.

Réduction de la dose de nicotine :

Ceci peut être fait de 2 façons.

Option 1 : Utiliser les dispositifs transdermiques à une dose plus faible, c'est-à-dire : NICOTINELL TTS 14 mg / 24 heures, dispositif transdermique pendant 3 à 6 semaines suivi de NICOTINELL TTS 7 mg / 24 heures, dispositif transdermique pendant à nouveau 3 à 6 semaines en association avec la dose initiale de NICOTINELL 1 mg, comprimé à sucer ou de NICOTINELL 2mg, gomme à mâcher médicamenteuse. Puis, le nombre de comprimés ou de gommes doit être réduit de façon progressive. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser NICOTINELL 1 mg, comprimé à sucer ou NICOTINELL 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse pendant plus de 6 mois. Cependant, certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter la reprise du tabac mais cela ne devrait pas dépasser 9 mois.

Option 2 : Arrêt des dispositifs transdermiques et diminution progressive du nombre de comprimés dosé à 1 mg ou de gommes à mâcher dosées à 2 mg. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser NICOTINELL 1 mg, comprimé à sucer ou NICOTINELL 2mg, gomme à mâcher médicamenteuse pendant plus de 6 mois. Cependant, certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter la reprise du tabac. Toutefois, ce traitement ne devrait pas dépasser 9 mois.

Posologie recommandée :

Période	Dispositifs transdermiques	Comprimé à sucer 1 mg ou Gomme à mâcher 2 mg
Traitement initial (suivi par l'option 1 ou 2 ci-dessous)		
Premières 6 à 12 semaines	1 dispositif 21 mg/24 heures	Si nécessaire, 5 à 6 comprimés ou gommes à mâcher par jour sont recommandés
Réduction de la dose de nicotine – option 1		
3 à 6 premières semaines	1 dispositif 14 mg/24 heures	Continuer l'utilisation des comprimés ou gommes à mâcher si nécessaire
3 à 6 semaines suivantes	1 dispositif 7 mg/24 heures	Continuer l'utilisation des comprimés ou gommes à mâcher si nécessaire
Jusqu'à 9 mois au total	---	Réduire progressivement le nombre de comprimés ou gommes à mâcher
Réduction de la dose de nicotine – option 2		
Jusqu'à 9 mois au total	---	Continuer à réduire progressivement le nombre de comprimés ou gommes à mâcher

Mode d'administration

Il est recommandé d'appliquer le dispositif après ouverture sur une surface de peau sèche sans lésion cutanée et où la pilosité est rare (tronc, partie supérieure du bras, ...).

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

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

4.3. Contre-indications

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour garantir les meilleures chances de succès, l'utilisation de ce médicament doit s'accompagner d'un arrêt total de la consommation du tabac.

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

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

NICOTINELL TTS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :

- une hypertension artérielle sévère, un angor stable, maladie cérébrovasculaire, artériopathie périphérique oblitérante, une insuffisance cardiaque,
- un diabète, une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome,
- une insuffisance hépatique et/ou rénale sévère,
- un ulcère gastrique.

La nicotine est une substance toxique. Les doses de nicotine tolérées par les adultes fumeurs peuvent provoquer une intoxication grave voire mortelle chez le jeune enfant (voir rubrique 4.9). Même un système transdermique déjà utilisé peut contenir une quantité résiduelle de nicotine toxique chez l'enfant. NICOTINELL TTS doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants. NICOTINELL TTS, dispositif transdermique doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des affections cutanées (voir rubrique 4.2).

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

Le dispositif transdermique NICOTINELL TTS contient de l'aluminium. Par conséquent, il doit être retiré avant un examen par IRM (imagerie par résonance magnétique) afin d'éviter les interférences.

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

Le tabac peut, par un processus d'induction enzymatique due aux hydrocarbures aromatiques, diminuer les concentrations sanguines de certains médicaments tels que la caféine, la théophylline, les antidépresseurs imipraminiques, le flécaïnide, la pentazocine.

L'arrêt, a fortiori brutal, du tabac, notamment à l'occasion de la prise de ce médicament, peut entraîner une augmentation des concentrations de ces principes actifs liée à la réversibilité de l'effet d'induction enzymatique.

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, comme la théophylline, l'arrêt du tabac devra s'accompagner, outre l'ajustement posologique, d'une surveillance étroite, clinique voire biologique, avec information du patient des risques de surdosage.

Par ses propriétés pharmacologiques spécifiques, cardiovasculaires, neurologiques et endocriniennes, la nicotine peut, tout comme le tabac :

- entraîner une augmentation des concentrations de cortisol et de cathécolamines,
- nécessiter un ajustement posologique de la nifédipine, des bêta-bloquants, de l'insuline,
- réduire les effets des diurétiques,
- ralentir la vitesse de cicatrisation des ulcères gastriques par les antihistaminiques H2,
- augmenter l'incidence des effets indésirables des estroprogestatifs.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

1/ Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin.

En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.

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

La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent,

- chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine;
- en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque

l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le troisième trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitements de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psycho-social et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6ème mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présent à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

Allaitement

Compte tenu de la constance des concentrations de nicotine avec cette forme de substitution, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

En principe, NICOTINELL TTS peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux de la nicotine absorbée via le tabagisme.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence et par système organe classe selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Système de classification (MedDRA)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles
Affections du système immunitaire					Réaction allergique comme urticaire, rash, prurit ; œdème de Quincke.
Affections psychiatriques		Agitation, anxiété, nervosité, insomnies, rêves anormaux	Troubles de l'attention, somnolence, labilité émotionnelle, irritabilité, dépression et confusion		
Affections du système nerveux*		Etourdissements Céphalées.			

Affections cardiaques			Palpitations		
Affections gastro-intestinales*		Nausées.	Vomissements.		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculaires.			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'application				

*ces effets peuvent être aussi attribués aux symptômes de manque liés à l'arrêt du tabac et à une administration insuffisante de nicotine.

Description des effets indésirables :

Un essai clinique a montré que les réactions cutanées aux sites d'application sont les effets indésirables les plus fréquents. Ceci a mené à l'arrêt prématuré de NICOTINELL TTS, dispositif transdermique chez environ 4 % des participants à l'essai clinique. Ces réactions incluent brûlure au site d'application, œdème, érythème, irritation, prurit, éruption, urticaire et vésicules. La plupart des réactions cutanées se sont résolues en 48 heures, mais dans des cas plus sévères, l'érythème et l'infiltration ont duré de 1 à 3 semaines. L'apparition de réactions cutanées significatives survient généralement entre 3 et 8 semaines après le début du traitement.

Des effets indésirables comme une infection des voies respiratoires supérieures et de la toux peuvent être liés aux bronchites chroniques induites chez des personnes fumant depuis longtemps.

Des aphtes buccaux peuvent se développer en lien avec l'arrêt du tabac, mais tout rapport avec le traitement par nicotine n'est pas établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.

Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.

Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE A LA NICOTINE, code ATC : N07BA.

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

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

Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

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

Les aires sous la courbe (0-24 h) de la nicotémie augmentent proportionnellement à la dose nicotine délivrée par les dispositifs transdermiques NICOTINELL TTS 7 mg, 14 mg et 21 mg par

24 h. Après application répétée des dispositifs de 14 mg / 24 h et 21 mg / 24 h, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre varient respectivement de 7,1 à 12,0 ng/ml et de 10,3 à 17,7 ng/ml.

Distribution

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

La nicotine passe la barrière hémato-encéphalique et dans le placenta.

La liaison de la nicotine aux protéines plasmatiques est négligeable (<5 %).

Élimination

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

La nicotine passe dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Copolymère de méthacrylates alcalin (EUDRAGIT E 100)

Enveloppe externe :

Film polyester

Couche de la matrice :

Couches 1 et 2, couche 3

Durotak 387-2516, miglyol 812, eudragit E 100

Support non tissé

Papier 26 g/m²

Couche adhésive

Durotak 387-2516, miglyol 812.

Feuille de protection détachable (69 mm x 67 mm)

Film polyester aluminé siliconé

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C, uniquement dans les sachets fermés.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

52,5 mg en dispositif transdermique de 30 cm², en sachet (papier/Aluminium), boîte de 7, 14, 21 ou 28.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC

23 RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 334 684 5 3 : 52,5mg en dispositif transdermique de 30 cm², en sachet (papier/aluminium). Boîte de 7
- 34009 334 685 1 4: 52,5mg en dispositif transdermique de 30 cm², en sachet (papier/aluminium). Boîte de 14
- 34009 334 686 8 2 : 52,5mg en dispositif transdermique de 30 cm², en sachet (papier/aluminium). Boîte de 21
- 34009 334 687 4 3: 52,5mg en dispositif transdermique de 30 cm², en sachet (papier/aluminium). Boîte de 28

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.