

## Fachinformation

### 1. Bezeichnung der Arzneimittel

nikofrenon 7 mg/24 Stunden Pflaster  
nikofrenon 14 mg/24 Stunden Pflaster  
nikofrenon 21 mg/24 Stunden Pflaster

Transdermales Pflaster

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### **nikofrenon 7 mg/24 Stunden Pflaster**

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

#### **nikofrenon 14 mg/24 Stunden Pflaster**

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

#### **nikofrenon 21 mg/24 Stunden Pflaster**

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Rundes, flaches, gelblich-ockerfarbenes, mehrschichtiges Matrixpflaster.

nikofrenon 7 mg/24 Stunden Pflaster  
Fläche: 10 cm<sup>2</sup>  
Aufdruck: nf 10

nikofrenon 14 mg/24 Stunden Pflaster  
Fläche: 20 cm<sup>2</sup>  
Aufdruck: nf 20

nikofrenon 21 mg/24 Stunden Pflaster  
Fläche: 30 cm<sup>2</sup>  
Aufdruck: nf 30

### 4. Klinische Angaben

## 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung von Nicotinentzugssymptomen, zur Unterstützung der Raucherentwöhnung bei Nicotinabhängigkeit.

Eine Beratung und Betreuung des Patienten erhöhen in der Regel die Erfolgsraten.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

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

Die nicotinhaltigen Pflaster stehen in drei Dosisstärken zur Verfügung (nikofrenon 7 mg/24 Stunden, 14 mg/24 Stunden, 21 mg/24 Stunden).

Die Startdosis ist abhängig von den bisherigen Rauchgewohnheiten. Für eine optimale Behandlung ist folgendes Dosierungsschema einzuhalten:

	beginnen 3 – 4 Wochen	fortsetzen 3 – 4 Wochen	ausklingen 3 – 4 Wochen
Mehr als 20 Zigaretten pro Tag	nikofrenon 21 mg/24 Stunden	nikofrenon 14 mg/24 Stunden	nikofrenon 7 mg/24 Stunden
Bis einschließlich 20 Zigaretten pro Tag	nikofrenon 14 mg/24 Stunden	nikofrenon 14 mg/24 Stunden	nikofrenon 7 mg/24 Stunden

So wird über 9 – 12 Wochen stufenweise immer weniger Nicotin zugeführt. Damit wird der Körper vom Nicotin entwöhnt und gleichzeitig werden körperliche Entzugserscheinungen deutlich gemindert.

Hat sich das Rauchverlangen schon vorzeitig deutlich reduziert, kann auch bereits nach einer Woche auf eine niedrigere Pflasterstärke gewechselt werden. Für eine Verringerung des Nicotinersatzes gegen Ende der Behandlung ist nikofrenon 7 mg/24 Stunden geeignet.

Eine Dosierungsanpassung kann nicht durch Zerschneiden eines transdermalen Pflasters oder durch Aufkleben mehrerer Pflaster erreicht werden. Es kann beim Zerschneiden zu einer Abnahme der Wirksamkeit kommen, die über die Reduzierung der Klebefläche hinausgeht.

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

Durch das Aufkleben direkt nach dem Aufstehen werden eventuell auftretende Schlafstörungen in der Nacht vermieden und das typische morgendliche Verlangen nach einer Zigarette verhindert.

Durch die Wahl des transdermalen Pflasters kann die Dosierung je nach individueller Reaktion angepasst werden; sie kann beibehalten oder - falls Entzugssymptome auftreten - erhöht werden. So sollte beispielsweise beim Auftreten von Entzugssymptomen, wie starkem Verlangen nach einer Zigarette, Nervosität, Ruhelosigkeit und Stimmungsschwankungen, eine höhere Pflasterstärke gewählt werden.

Entzugerscheinungen können durch gleichbleibende Nicotinkonzentrationen im Blut, die niedriger als beim Rauchen liegen, kontrolliert werden. Dieser Effekt wird mit Hilfe des nikofrenon transdermalen Pflasters in der richtigen Stärke erzielt.

Des Weiteren sind Entzugssymptome nicht mit unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu verwechseln, die entsprechende Gegenmaßnahmen erforderlich machen.

### **Kombinationstherapie**

#### Kombination von nikofrenon mit nicotinhaltigen Arzneimitteln zur Raucherentwöhnung mit **sofortigem** Rauchstopp

Wenn mit der Monotherapie kein ausreichender Erfolg erzielt wird oder wenn unter der Monotherapie akutes oder unkontrollierbares Rauchverlangen auftritt, können zusätzlich zu nikofrenon auch andere nicotinhaltige Arzneimittel (z. B. Nicotin-Kaugummi) angewendet werden.

Auch bei der Kombinationstherapie ist die Dosierung individuell und orientiert sich an der Nicotinabhängigkeit. Hierbei bitte auch die Gebrauchsinformation des Kombinationsarzneimittels beachten.

Eine maximale Tagesdosis von insgesamt 64 mg darf nicht überschritten werden.

nikofrenon kann in Verbindung mit verschiedenen Raucherentwöhnungsprogrammen, Selbstmotivation oder Verhaltenstherapie eingesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Dosierung und Anwendung auch an das jeweilige Programm angepasst werden.

#### Hinweise für Raucher von "Light-Zigaretten", Zigarillos, Zigarren oder Pfeife:

Bei vorgenannten Rauchern können sich Änderungen bei der Dosierung ergeben. Dies gilt auch für Raucher, die Zigaretten nicht tief inhalieren.

In diesen Fällen sollte die Entwöhnung mit einem transdermalen Pflaster der niedrigsten Stärke begonnen werden. Im Falle einer Unterdosierung mit auftretenden Entzugssymptomen kann auf das höher dosierte Pflaster zurückgegriffen werden. Im Anschluss daran kann die Behandlung mit einem schwachen transdermalen Pflaster beendet werden.

#### Kinder und Jugendliche

nikofrenon darf bei Kindern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

#### Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mittelgradig bis stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Der Abbau von Nicotin oder Nicotin-Metaboliten kann vermindert sein, was zu erhöhten Nebenwirkungen führen kann.

### **Art der Anwendung**

Zur transdermalen Anwendung

Jedes nikofrenon transdermale Pflaster ist einzeln in einem kindersicheren Beutel eingeschweißt. Der Beutel wird mit einer Schere entlang der gestrichelten Linie aufgeschnitten und das Pflaster entnommen. Nachdem der angeschnittene Rand der aluminiumfarbigen Schutzfolie entfernt wurde, wird das transdermale Pflaster am Rand festgehalten und die aluminiumfarbige Schutzfolie von der Schnittstelle aus langsam abgezogen. Das transdermale Pflaster wird dann auf eine gesunde, unbehaarte, trockene und saubere Hautstelle (keine Lotion, Alkohol oder Salbenreste usw.) aufgeklebt, bevorzugt am Oberarm (Innen- oder Außenseite). Andere Körperstellen zum Anbringen sind der Schulterbereich oder

die obere Hüfte. Das transdermale Pflaster soll 10 bis 20 Sekunden lang mit der Handfläche angedrückt werden.

Keinesfalls sollte die gleiche Hautstelle an aufeinander folgenden Tagen für das Aufkleben des transdermalen Pflasters benutzt werden, d. h., ein täglicher Wechsel der Hautstelle ist **unbedingt** einzuhalten. Nach Aufkleben des transdermalen Pflasters sollten die Hände gründlich gewaschen werden, um Augenirritationen durch einen Nicotin-Übertrag von den Händen in die Augen zu vermeiden. Gebrauchte Pflaster sollten nach dem Entfernen sorgfältig entsorgt werden und nicht in die Reich- und Sichtweite von Kindern gelangen.

#### Was ist beim Duschen, Baden, Sauna- oder Solariumbesuch zu beachten?

Nikofrenon transdermale Pflaster sind nicht wasserfest, können aber bei vorsichtigem Duschen auf der Haut belassen werden. Auch im Solarium ist es, aus medizinischer Sicht, nicht notwendig das transdermale Pflaster zu entfernen.

Um das transdermale Pflaster vor Feuchtigkeit zu schützen, kann es mit einem gewöhnlichen wirkstofffreien Pflaster überklebt werden. Alternativ dazu besteht die Möglichkeit ein transdermales Pflaster maximal 1 – 2 mal abzunehmen, ohne damit seine Klebeeigenschaften zu beeinträchtigen. Es sollte nach dem Abziehen von der Haut mit dem äußersten Kleberand vorsichtig auf eine glatte Oberfläche, z. B. einen Spiegel, aufgeklebt werden, um die Haftfähigkeit zu bewahren.

Keinesfalls sollte das Pflaster während eines Saunabesuchs oder eines Tauchganges auf der Haut belassen werden. In diesen Fällen kann eine unkontrollierte Nicotinfreisetzung nicht ausgeschlossen werden.

#### Was ist zu tun, wenn das transdermale Pflaster nicht mehr klebt?

Ist die Klebewirkung des transdermalen Pflasters trotz Vorsichtsmaßnahmen beeinträchtigt worden, kann es mit einem wirkstofffreien herkömmlichen Wundpflaster fixiert werden.

### **Dauer der Anwendung**

Die Entwöhnung erfolgt schrittweise (siehe Dosisschema).

Die Dauer der Anwendung kann insgesamt bis zu 3 Monate betragen.

Über Behandlungszeiten von insgesamt mehr als 3 Monaten und über Dosierungen von mehr als 1 transdermalen Pflaster nikofrenon 21 mg/24 Stunden pro Tag liegen keine Untersuchungen vor.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Systemische Hauterkrankungen, instabile oder sich verschlechternde Angina Pectoris, Status unmittelbar nach Myokardinfarkt, schweren Arrhythmien, vor kurzem aufgetretenem Schlaganfall, Vasospasmen, Phäochromozytom
- Kinder dürfen mit nikofrenon nicht behandelt werden. Ebenso dürfen Nichtraucher und Gelegenheitsraucher nikofrenon nicht anwenden.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

- Diabetes mellitus. Bei Diabetes-Patienten ist eine genauere Überwachung des Blutzuckerspiegels wichtig, da dieser während der Raucherentwöhnung – mit oder ohne Nicotin-Ersatztherapie – stärker schwanken kann.
- Nieren- und Leberinsuffizienz. nikofrenon ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit mittelgradig bis schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).
- Epilepsie. Im Zusammenhang mit Nicotin wurde das Auftreten von Krampfanfällen berichtet. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen (d. h. Epilepsie) oder bei gleichzeitiger Therapie mit Antikonvulsiva sollte daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Betrachtung vor der Anwendung von nikofrenon erfolgen.
- Gastritis und akute Magen- und Darm-Ulcera. Bei Personen mit aktiver Oesophagitis, Entzündungen im Mund- und Rachenraum, Gastritis oder Ulcus pepticum kann die Nicotin-Ersatztherapie zu einer Verschlimmerung der Symptome führen.
- Patienten mit anamnestisch bekannter Muskelschwäche (Myasthenia gravis, pseudomyasthenisches Syndrom) könnten unter der Behandlung mit nikofrenon eine Verschlechterung ihrer durch die Muskelschwäche bedingten Symptome entwickeln.
- Stabile Angina Pectoris, älterer Myokardinfarkt, cerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Hypertonie, Myokardinsuffizienz, Hyperthyreoidismus.

Der Einsatz des transdermalen Pflasters sollte in diesen Fällen nur dann erwogen werden, wenn eine Raucherentwöhnung ohne pharmakologische Unterstützung nicht möglich ist. In diesem Falle sind die Risiken des Weiterrauchens gegen das Risiko der Nicotin-Substitution abzuwägen.

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollte die Kombinationstherapie nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei Patienten mit Dermatitis in der Vorgeschichte treten mit höherer Wahrscheinlichkeit generalisierte Hautreaktionen, lokalisierte Erytheme, Schwellungen oder Hautausschläge auf, die länger als 4 Tage andauern. In diesen Fällen sollte unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses über die weitere Anwendung von nikofrenon entschieden werden.

Bei Patienten mit bekannter allergischer Anamnese auf Heftpflaster sollte während der ersten Tage der Behandlung sorgfältig auf das Auftreten von Hautreaktionen geachtet werden. Kommt es zu schweren oder anhaltenden Hautreaktionen, ist die Behandlung abzubrechen.

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

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

Auch gebrauchte nikofrenon-Pflaster enthalten noch Rest-Nicotin in einer Menge, die für Kinder schädlich sein kann. Die Pflaster sollten daher außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahrt werden.

nikofrenon-Pflaster enthalten eine aluminiumbeschichtete Polyethylenterephthalat-Folie. Das Pflaster sollte deshalb vor einer Magnetresonanztomographie (MRT) entfernt werden.

### **Missbrauch und Abhängigkeit**

nikofrenon wird als Hilfsmittel zur Raucherentwöhnung verwendet, um die Entzugssymptome zu mindern. Transdermal zugeführtes Nicotin hat aus folgenden Gründen wahrscheinlich ein sehr geringes Missbrauchspotential: Es hat einen langsamen Wirkungseintritt, es kommt nur zu geringen

Fluktuationen des Blutspiegels, es kann keine hohen Nicotin-Konzentrationen im Blut verursachen, und die Anwendung findet selten (d. h. einmal täglich) statt.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es liegen keine Informationen über Wechselwirkungen zwischen nikofrenon und anderen Medikamenten vor.

Dies ist beim Rauchen anders, wo es aufgrund einer Vielzahl anderer im Rauch enthaltener Stoffe zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln kommen kann.

Vermutlich wegen der im Rauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe kann der Metabolismus verschiedener Arzneimittel durch Enzyminduktion (erhöhte CYP1A2-Aktivität in der Leber) beschleunigt werden: Coffein, Theophyllin, Paracetamol, Phenacetin, Phenazon, Phenylbutazon, Pentazocin, Lidocain, Benzodiazepine (z. B. Nordazepam, Oxazepam), trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin), Warfarin, Estrogen und Vitamin B<sub>12</sub>.

Beim Aufgeben des Rauchens ist damit zu rechnen, dass der bis dahin beschleunigte Metabolismus dieser Arzneimittel verlangsamt, d. h. normalisiert wird. Bei unveränderter Dosierung der Präparate resultiert eine Zunahme der Blutkonzentration.

Bei der Verordnung von nikofrenon sollte bei Patienten, die mit den vorstehend genannten Medikamenten behandelt werden, eine evtl. Anpassung deren Dosierung erwogen werden.

Weitere Effekte des Rauchens sind die Reduktion der analgetischen Wirksamkeit von Propoxyphen, die Verringerung der diuretischen Wirkung von Furosemid, eine Veränderung des pharmakologischen Effekts von Propranolol und veränderte Ansprechquoten in der Ulcus-Behandlung mit H<sub>2</sub>-Antagonisten. Durch Rauchen und durch Nicotin können die Blutspiegel des Cortisols und der Katecholamine erhöht werden. Möglicherweise ist eine Dosierungsanpassung von Nifedipin, adrenergen Agonisten oder adrenergen Antagonisten erforderlich.

Dosisreduktion kann nach Beendigung des Rauchens aufgrund einer fehlenden Induktion der Leberenzyme notwendig sein für:

Tacrin, Clomipramin

Dosisreduktion kann nach Beendigung des Rauchens aufgrund einer Steigerung der subkutanen Insulinresorption notwendig sein für:

Insulin

Dosisreduktion kann nach Beendigung des Rauchens aufgrund einer Verringerung der zirkulierenden Katecholamine notwendig sein für:

Alpha- und Beta-Blocker wie Prazosin, Propranolol

Dosissteigerung kann bei Raucherentwöhnung aufgrund einer Verringerung der zirkulierenden Katecholamine notwendig sein für:

Sympathomimetika wie Isoprenalin, Salbutamol.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

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

### Stillzeit

Nicotin geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung von nikofrenon in therapeutischen Dosierungen können Nicotin-Spiegel in der Muttermilch erreicht werden, die eine Wirkung auf das Kind ausüben. Sollte eine Nicotin-Substitution mit nikofrenon während der Stillzeit erforderlich sein, ist der Säugling auf Flaschennahrung umzustellen.

### Fertilität

Rauchen kann nachteilige Wirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität (Fruchtbarkeit) haben. Es ist nicht bekannt, welchen spezifischen Anteil Nicotin an diesen Wirkungen hat. Frauen mit Kinderwunsch sollten aber nach Möglichkeit weder rauchen noch eine Nicotin-Ersatztherapie durchführen.

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

Es liegen keine Hinweise für Risiken im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vor, solange die empfohlene Dosierung eingehalten wird. Es ist jedoch zu beachten, dass beim Aufgeben des Rauchens Verhaltensveränderungen hervorgerufen werden können.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1 000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10 000, < 1/1 000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10 000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Reaktionen an der Applikationsstelle sind die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit nikofrenon. Die meisten dieser Reaktionen bildeten sich innerhalb von 48 Stunden wieder zurück, hielten jedoch in schweren Fällen 1 – 3 Wochen an.

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

Grundsätzlich können unter nikofrenon ähnliche Nicotin-Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit, Zunahme der Herzschlagfolge, vorübergehende leichte Hypertonie) auftreten, wie sie beim

Rauchen zu beobachten sind. Die nachfolgend unter "zentrales Nervensystem" und "Verdauungstrakt" beschriebenen Symptome können auch den Entzugserscheinungen im Zusammenhang mit der Raucherentwöhnung zugeschrieben werden. Allerdings kann man davon ausgehen, dass diese Nebenwirkungen unter der Behandlung mit nikofrenon durch die niedrigeren maximalen Nicotin-Plasmakonzentrationen weniger stark ausgeprägt sind als beim Rauchen. Beim Rauchen treten neben den Nicotin-Effekten zusätzliche Risiken durch die bekannten schädigenden Einflüsse von Kohlenmonoxid und Teer auf.

Einige der berichteten Symptome wie depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Nervosität, Agitation, emotionale Labilität, Angstgefühle, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit und Schlafstörungen können auch den Entzugserscheinungen im Zusammenhang mit der Raucherentwöhnung zugeschrieben werden. Grundsätzlich können bei Aufgabe des Rauchens Kraftlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten oder grippeartige Symptome auftreten

### **Erkrankungen des Immunsystem**

Gelegentlich: Überempfindlichkeit\*\* (z. B. generalisierte allergische Reaktionen wie generalisierte Urtikaria, angioneurotisches Ödem)

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Sehr häufig: Schlafstörungen wie Schlaflosigkeit\*, abnorme Träume

Häufig: Nervosität

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Schwindel\*, Kopfschmerzen\*

Häufig: Agitation, Angstgefühle, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Tremor

Gelegentlich: Schläfrigkeit, emotionale Labilität, Reizbarkeit, depressive Verstimmung, Verwirrung, Gedächtnisstörungen, Parästhesie, Geschmacksanomalien, Dysphagie, Migräne

Selten: Zuckungen

### **Augenerkrankungen**

Gelegentlich: Sehstörungen

### **Herzerkrankungen**

Häufig: Palpitationen

Gelegentlich: Tachykardie

Selten: Schmerzen im Thorax, Herzrhythmusstörungen

### **Gefäßerkrankungen**

Häufig: Blutdruckveränderungen

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Häufig: Husten, Dyspnoe, Pharyngitis

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit\*, Erbrechen

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Verstopfung

Gelegentlich: Flatulenz, abnormer Stuhl, Gingivitis, Magengeschwür, Dysphagie

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

Häufig: verstärktes Schwitzen

Gelegentlich: Akne

Selten: Reaktionen an der Applikationsstelle wie Hautverfärbungen, Hyperpigmentierung, Vaskulitis

Sehr selten: allergische Dermatitis\*\*, Kontaktdermatitis\*\*, Photosensitivität

### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Häufig: Muskelschmerz\*, Bewegungsstörungen, Gelenkschmerzen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Rückenschmerzen

### **Endokrine Erkrankungen**

Gelegentlich: Schilddrüsenstörung

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Gelegentlich: schmerzhafte Lymphknoten

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Gelegentlich: Zystitis

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Sehr häufig: Erkältungs- und grippeartige Symptome\*, Reaktionen an der Applikationsstelle\*\* wie brennendes Gefühl, Ödeme, Erytheme, Pruritus, Exantheme, Urtikaria, Blasenbildung, Zwicken

Die meisten dieser Reaktionen waren leichter Natur und bildeten sich innerhalb von 48 Stunden wieder zurück. In schweren Fällen hielten Erytheme und Infiltrationen 1 – 3 Wochen an. Wesentliche Hautreaktionen traten 3 – 8 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. In Einzelfällen erstreckten sich die Hautreaktionen auch über die Applikationsstelle hinaus.

Häufig: Kraftlosigkeit, Schmerzen an der Applikationsstelle

Gelegentlich: Schmerzen, Unwohlsein, Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Hitzewallungen

\* Systemische Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit einer Häufigkeit von mehr als 4 % auftraten, sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Diejenigen unerwünschten Wirkungen, die gleich häufig wie unter Placebo auftraten (Unterschied bis ca. 1 %), sind weniger wahrscheinlich durch das Nicotinarzneimittel bedingt. Dazu gehören Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Schwindel. Symptome, die häufiger als unter Placebo auftraten, können entweder mit Nicotin-Pflastern oder mit der Raucherentwöhnung zusammenhängen.

Häufigste systemische Arzneimittelnebenwirkungen in kontrollierten Studien:

	Nicotin-Pflaster (N = 401)	Placebo-Pflaster (N = 391)
Kopfschmerzen	29,7 %	29,2 %
Erkältungs- und grippeartige Symptome	12,0 %	8,4 %
Schlaflosigkeit	6,5 %	5,4 %
Übelkeit	6,2 %	4,6 %
Muskelschmerz	6,0 %	4,1 %
Schwindel	6,0 %	5,9 %

\*\* Die Mehrheit der topischen Reaktionen ist geringfügig und geht nach Entfernen des Pflasters schnell zurück. Schmerzen oder Schweregefühl an der bzw. um die Applikationsstelle wurden berichtet.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### **a) Symptome der Intoxikation**

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten Nicotinvergiftung. Bei Nichtrauchern zählen dazu Blässe, Schweißausbruch, Übelkeit, Speichelfluss, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Hör- und Sehstörungen, Tremor, Verwirrtheit, Muskelschwäche, Konvulsionen, Kraftlosigkeit, neurologische Ausfälle bis hin zu Koma und respiratorische Insuffizienz. Tödliche Dosen können Konvulsionen hervorrufen, der Tod tritt infolge einer peripheren oder zentralen Atemlähmung oder - weniger häufig - infolge Herzversagens ein.

Nicotin ist hoch toxisch. Die minimale akute letale Dosis für den Erwachsenen beträgt 40 – 60 mg oral. Raucher haben durch die zum Teil jahrelange Gewöhnung an Nicotin eine Tachyphylaxie entwickelt, die sie gegen die toxische Wirkung des Nicotins weniger empfindlich reagieren lässt. Bei Intoxikation durch gleichzeitige Applikation einer größeren Anzahl von transdermalen Nicotin-Pflastern oder bei Anwendung durch Kinder, können weitere Symptome wie Blutdruck- und Temperaturabfall, Atemnot, Hör- und Sehstörungen, schwacher und unregelmäßiger Puls sowie Krämpfe auftreten und im Extremfall zum Tode führen.

Auch geringe Mengen Nicotin können schädigend für Kinder sein und zu schweren Vergiftungssymptomen mit möglicherweise tödlichem Ausgang führen.

### **b) Therapie von Intoxikationen**

#### Überdosierung durch topische Exposition

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss nikofrenon sofort entfernt werden. Die Aufklebestelle kann mit Wasser abgewaschen und anschließend getrocknet werden (es sollte keine Seife verwendet werden, da diese die Nicotin-Absorption erhöhen kann). Die Haut wird möglicherweise aufgrund eines vorhandenen Wirkstoffdepots in der Haut für mehrere Stunden weiterhin Nicotin an den Blutkreislauf abgeben. Die Symptome verschwinden mit den fallenden Nicotin-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer bis zu mehreren Stunden.

#### Überdosierung durch orale Aufnahme:

Die Nicotin-Aufnahme ist umgehend zu stoppen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und die Vitalparameter sind zu überwachen.

Bei schweren Intoxikationen werden die folgenden Maßnahmen, wie bei der akuten Nicotinvergiftung, empfohlen:

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

Wenn übermäßige Nicotinmengen verschluckt werden, reduziert Aktivkohle die Aufnahme von Nicotin aus dem Magen-Darm-Trakt.

Die zu ergreifenden Maßnahmen richten sich nach der klinischen Indikation und nach den Empfehlungen der Giftnotrufzentralen und Gifteinformationszentren.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit, ATC-Code: N07BA01

Transdermale Pflaster, die nach Applikation auf die Haut kontinuierlich Nicotin in geeigneter Dosierung über 24 Stunden freisetzen. Nicotin penetriert die Haut und gelangt direkt in den Blutstrom.

Um das für die Diffusion erforderliche Konzentrationsgefälle beizubehalten, enthält Nikotrenon mehr S(-)-Nicotin als tatsächlich im Verlauf von 24 Stunden abgegeben wird. Die Menge S(-)-Nicotin, die aus Nikotrenon freigesetzt wird, beträgt ungefähr  $0,7 \text{ mg/cm}^2$  pro 24 Stunden. Daher wird die im Durchschnitt verabreichte Tagesdosis weitgehend davon bestimmt, wie groß die Kontaktfläche des Systems ist.

Das transdermale Pflaster hat folgenden schematischen Aufbau:



Nicotin wirkt in erster Linie auf cholinerge Rezeptoren vom Typ des Nicotinrezeptors im peripheren und zentralen Nervensystem.

Viele seiner Effekte sind dadurch gekennzeichnet, dass niedrige Dosen von Nicotin stimulierend und hohe Dosen hemmend wirken.

Intermittierende Verabreichung von Nicotin beeinflusst neurohormonale Übertragungswege und führt zur Freisetzung von Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Vasopressin, Beta-Endorphin, Wachstumshormon, Cortisol und ACTH. Diese Neuroregulatoren können an den beobachteten Auswirkungen auf das Verhalten und den subjektiven Effekten des Rauchens beteiligt sein. Bei Rauchern, die über Nacht abstinente geblieben waren, wurden nach der Verabreichung von Nicotin einige Leistungsparameter, z. B. die Geschwindigkeit des Tastenanschlags mit dem Finger, verbessert. Die Wirkungen, die Nicotin auf den Menschen hat, sind komplexer Natur und abhängig von der Dosierung, der Zufuhrgeschwindigkeit, dem vorherrschenden vegetativen Tonus, individuellen Unterschieden und der früheren Exposition (Toleranz).

Die kardiovaskulären Effekte von Nicotin beruhen auf der Stimulation des zentralen und peripheren sympathischen Nervensystems. In Konzentrationen, wie sie beim Rauchen erzielt werden, erhöht Nicotin beispielsweise die Herzfrequenz sowie den systolischen und den diastolischen Blutdruck und führt zu Vasokonstriktion in Hautgefäßen.

Es kommt rasch zu einer teilweisen oder vollständigen Gewöhnung an einige Wirkungen des Nicotins. Trotz höherer Nicotin-Konzentrationen im venösen Blut verursacht eine zweite, im Abstand von 60 oder 120 Minuten verabreichte Infusion eine geringere Herzfrequenzbeschleunigung und geringere subjektive Effekte als die Erstinfusion. Wird die zweite Infusion im Abstand von 210 Minuten gegeben, führt sie zur gleichen Reaktion wie die Erstinfusion.

Wurde nikofrenon 20 Rauchern appliziert, die über Nacht abstinent geblieben waren, kam es zu einer geringen Erhöhung der mittleren Herzfrequenz (um bis zu 6 Schläge pro Minute) und des systolischen Blutdrucks sowie zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Die Veränderungen der Herzfrequenz und des Schlagvolumens waren auch noch nach 10 Tagen mit wiederholter Applikation vorhanden, was darauf hindeutet, dass es nicht zu einer vollständigen Gewöhnung an die Effekte von Nicotin kam. Die Effekte waren weniger stark als die, die durch Zigarettenrauchen hervorgerufen wurden, während im Vergleich mit Placebo keine Veränderungen der Hauttemperatur oder der Durchblutung beobachtet wurden.

Tabakabstinenz führte zu Entzugssymptomen wie Verlangen nach einer Zigarette, Reizbarkeit, Frustration, Ärger, Unruhe, nervöse Spannung, Angst, Hunger, Gewichtszunahme, Konzentrationsschwierigkeiten und Schlafstörungen. In Doppelblindstudien mit Placebo-Kontrolle erhöhte die Nicotin-Substitution durch nikofrenon mit oder ohne Unterstützung in der Gruppe in den ersten Wochen oder Monaten nach Aufgabe des Rauchens die Chancen, erfolgreich abstinent zu bleiben, und es wurde ein deutlicher Trend zu weniger Entzugssymptomen beobachtet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicotin wird leicht resorbiert und gelangt so durch die Haut in den systemischen Kreislauf. An gesunden, abstinenten Rauchern, die sich mit dem transdermalen Pflaster einer Raucherentwöhnungstherapie unterzogen, führte die Einzelapplikation von nikofrenon nach einer anfänglichen Verzögerung von 1 – 2 Stunden zu einem zunehmenden Anstieg der Plasmakonzentration, die etwa 8 – 10 Stunden nach Applikation ein Plateau erreichte.

Nach der Entfernung des Systems nimmt die Plasmakonzentration des Medikaments ab, und zwar langsamer als aufgrund der Eliminationshalbwertszeit von 2 Stunden nach intravenöser Infusion der Substanz erwartet. Etwa 10 % der Gesamtmenge von Nicotin, die in den Kreislauf gelangt, wird aus der Haut abgegeben, nachdem nikofrenon 30 (30 cm<sup>2</sup>) entfernt wurde. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) über 24 Stunden variiert je nach der von nikofrenon abgegebenen Nicotinmenge, die ihrerseits von der Pflastergröße abhängt. Insgesamt werden aus den transdermalen Pflastern rund 43 % des Nicotingehaltes über 24 Stunden freigesetzt. Für ein nikofrenon 30 transdermales Pflaster entspricht dies einer Freisetzung von durchschnittlich 21 mg Nicotin über 24 Stunden, hiervon gelangen 16 mg in die systemische Zirkulation.

Der Vergleich mit einer intravenösen Nicotininfusion ergibt eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 33 %.

Bei wiederholter Applikation der transdermalen Pflaster lagen im Fließgleichgewicht die mittleren Plasmakonzentrationen zwischen minimal 7,1 ng/ml und maximal 12,0 ng/ml bei Verwendung von nikofrenon 20 (20 cm<sup>2</sup>) und zwischen 10,3 ng/ml und 17,7 ng/ml bei Verwendung von nikofrenon 30 (30 cm<sup>2</sup>). Diese Plasmakonzentrationen liegen im Bereich, der durch mäßiges Zigarettenrauchen erreicht wird.

Aus dem Wirkstoffgehalt, der nach 24-stündigem Gebrauch in den Systemen noch vorhanden ist, ergibt sich, dass sich die insgesamt in den Kreislauf abgegebene Wirkstoffmenge zwischen einzelnen Personen um den Faktor 2 unterscheidet. Die intraindividuelle Variabilität der zugeführten Nicotinmenge

ist jedoch gering, woraus hervorgeht, dass das System bei einmal täglicher Applikation von Nikofrenon sehr gleichmäßig funktioniert.

S(-)-Nicotin wird im Körper weit verteilt; das Verteilungsvolumen beträgt etwa 180 l. Die Substanz überwindet die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke, und sie tritt auch in die Muttermilch über. Nicotin wird nur unwesentlich (zu weniger als 5 %) an Plasmaproteine gebunden. Die Plasma-Clearance von Nicotin liegt zwischen 0,92 und 2,43 l/min. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Leber; die primären Metaboliten sind Cotinin und Nicotin-1'-N-oxid.

Cotinin wird in großem Umfang weiter metabolisiert. Einige der Metaboliten von Nicotin sind jedoch noch nicht identifiziert. Nicotin wird nur in geringen Mengen in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

Es besteht eine erhebliche individuelle Variabilität bei der Verteilung, dem Metabolismus und der Bioverfügbarkeit von Nicotin aus Zigaretten, Kapseln und Nicotin-Kaugummi.

Keiner der Hauptmetaboliten wird als pharmakologisch aktiv erachtet. Die renale Ausscheidung von unverändertem Nicotin ist pH-abhängig; unter alkalischen Bedingungen ist sie unbedeutend.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die toxikologischen Eigenschaften des reinen Nicotins, wie es in Nikofrenon vorliegt, sind nicht mit denjenigen des Rauchens direkt gleichzusetzen, weil im Tabakrauch zusätzliche toxische Bestandteile (z. B. Kohlenmonoxid und Teer) enthalten sind.

#### **Akute toxische Wirkung des Nicotins**

Die für den Erwachsenen akut tödliche Nicotindosis beträgt 40 – 60 mg Nicotin oral. Dies entspricht der in 3 – 6 Zigaretten oder in einer Zigarre enthaltenen Nicotinmenge.

Bei Kindern wurden nach oraler Aufnahme von Tabakprodukten Erbrechen, Erregtheit, Nausea, Diarrhö, Blässe, Schwäche, Reaktionslosigkeit und Gliederzucken beschrieben.

Bei schweren Nicotinvergiftungen werden Verwirrung, Muskelschwäche, Kreislaufkollaps und Untertemperatur beobachtet.

Bei tödlichen Dosen treten rasch Krämpfe auf und der Tod erfolgt durch Herzversagen oder (häufiger) durch periphere oder zentrale Atemlähmung.

#### **Chronische toxische Wirkungen des Nicotins**

Bei chronischen Rauchern kommt es zur Entwicklung einer Tachyphylaxie, so dass akut hochtoxische Nicotindosen von chronischen Rauchern toleriert werden können.

Bei chronischer Überdosierung der transdermalen Pflaster (zur Erzielung einer pharmakologischen Wirkung) kann es zu Symptomen kommen, die denjenigen der akuten Nicotinintoxikation ähnlich sind.

#### **Reproduktionstoxizität des Nicotins**

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

#### **Mutagene Wirkungen des Nicotins**

Es liegen keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Nicotin vor.

## **Kanzerogene Wirkungen des Nicotins**

Nicotin hat im Tierexperiment und beim Menschen keine tumorauslösenden Eigenschaften. Über eine tumorfördernde Wirkung des Nicotins ist noch kein abschließendes Urteil möglich.

## **Lokale Verträglichkeit von nikofrenon**

Bei der transdermalen Applikation von Arzneistoffen ist zwischen der Hautverträglichkeit des Wirkstoffes (hier Nicotin) und derjenigen des Trägersystems per se zu unterscheiden.

- **Nicotin**

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an der Haut von Meerschweinchen traten keine kontaktallergischen Reaktionen auf. Nicotin als freie Base, wie sie in nikofrenon zur Anwendung kommt, hat eine leicht schleimhautreizende Wirkung. Bei der Anwendung beim Menschen werden ab der dritten Applikationswoche zunehmend reversible Erytheme beobachtet, die bis zum Ende der Behandlungsphase von insgesamt drei Monaten in bis zu 8 % aller Fälle auftraten.

- **Transdermales therapeutisches System**

Das transdermale Pflaster verbleibt einen Tag auf der Haut und erzeugt dadurch einen Okklusionseffekt. Infolge dieses Effektes kann eine Hautirritation in Form einer Dermatitis auftreten. Wie bei der Anwendung von gewöhnlichem Wundpflaster kann es auch zu Unverträglichkeitsreaktionen mit dem Klebstoff kommen.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

nikofrenon 7 mg/24 Stunden // 14 mg/24 Stunden // 21 mg/24 Stunden Pflaster

Acrylat/Vinylacetat/Methacrylat-Copolymer

mittelkettige Triglyceride

basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.)

Papier

bedruckte Trägerfolie

Poly(ethylenterephthalat), aluminiumbeschichtet

braune Drucktinte

Schutzfolie

Poly(ethylenterephthalat), aluminiumbeschichtet und silikonisiert

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**Kindersicherheitshinweis:**

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Transdermales Pflaster, einzeln in einem kindersicheren verschweißten Beutel.

nikofrenon ist erhältlich in Packungen mit 7, 14 oder 28 transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach Entfernen des transdermalen Pflasters von der Haut sollte es mit den Klebeflächen aneinandergelinkt werden und für Kinder unzugänglich entsorgt werden.

**7. Inhaber der Zulassung****HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

CARINOPHARM GmbH  
Unter den Tannen 6  
31036 Eime

**8. Zulassungsnummern**

nikofrenon 7 mg/24 Stunden Pflaster:	15637.00.00
nikofrenon 14 mg/24 Stunden Pflaster:	15637.01.00
nikofrenon 21 mg/24 Stunden Pflaster:	15637.02.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Datum der Verlängerung der Zulassungen**

Datum der Erteilung der Zulassungen:	28. September 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:	22. Juli 2009

## **10. Stand der Information**

05/2024

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Apothekenpflichtig