ANSM - Mis à jour le : 29/06/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NICORETTESKIN 25 mg/16 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nicotine..... 39,37 mg

Pour un dispositif transdermique de 22,5 cm^2.

Un dispositif transdermique délivre 25 mg de nicotine pendant 16 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif transdermique semi-transparent, beige, constitué d'une couche externe, d'une couche source de nicotine, d'une couche adhésive et d'une feuille de protection détachable siliconée et aluminisée.

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

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

Posologie

Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les formes orales de substituts nicotiniques telles que les gommes à mâcher médicamenteuses NICORETTE 2 mg, l'inhaleur NICORETTE 10 mg, les comprimés à sucer NICORETTE 2 mg, les comprimés sublinguaux NICORETTE MICROTAB 2 mg ou NICORETTESPRAY 1 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale.

En cas d'association, il est conseillé aux patients de prendre un avis auprès d'un professionnel de santé.

Les dispositifs transdermiques NICORETTESKIN sont disponibles sous trois dosages: 10 mg/16 heures, 15 mg/16 heures et 25 mg/16 heures.

Monothérapie

Le traitement imite les fluctuations de nicotine durant la journée chez le fumeur, sans administration de nicotine la nuit. L'administration de nicotine la journée par le dispositif transdermique ne provoque pas les troubles du sommeil parfois constatés lors d'une administration de nicotine pendant la nuit.

- Il est recommandé aux fumeurs fortement dépendants (score au test de Fagerström ? 7) de commencer avec le dispositif transdermique 25 mg/16 heures. Un dispositif transdermique sera appliqué quotidiennement le matin et retiré le soir, pendant 8 semaines.

  Une réduction des doses est ensuite initiée. Un dispositif transdermique de 15 mg/16 heures est utilisé quotidiennement pendant 2 semaines, puis un dispositif transdermique 10 mg/16 heures pendant également 2 semaines.

- Il est recommandé aux fumeurs moyennement dépendants (score au test de Fagerström 5 et 6), de commencer par l'étape 2 avec le dispositif transdermique 15 mg/16 heures.

  - Si l'arrêt du tabac est obtenu la première semaine avec le dosage 15 mg/16 heures, un dispositif transdermique sera appliqué quotidiennement le matin et retiré le soir, pendant 8 semaines puis un dispositif transdermique de 10 mg/16 heures sera appliqué pendant 4 semaines.

  - Si après 1-7 jours d'utilisation du dispositif transdermique 15 mg/16 heures, les signes de manque persistent, il est recommandé d'utiliser un dispositif transdermique 25 mg/16 heures et de poursuivre le traitement selon le schéma des patients fortement dépendants (voir « fumeurs fortement dépendants »).

- Il est recommandé aux fumeurs faiblement dépendants (score au test de Fagerström 3 et 4) de commencer par l'étape 2 avec le dispositif transdermique 15 mg/16 heures appliqué quotidiennement pendant 8 semaines et de poursuivre par un dispositif transdermique 10 mg/16 heures appliqué pendant 4 semaines.

Fumeurs fortement dépendants (test de Fagerström ? 7)			Fumeurs moyennement dépendants (test de Fagerström 5-6)			Fumeurs faiblement dépendants (test de Fagerström 3-4)		
Etape 1	NICORETTESKIN 25 mg/16 heures	8 premières semaines						
Etape 2	NICORETTESKIN 15 mg/16 heures	2 semaines suivantes	Etape 2	NICORETTESKIN 15 mg/16heures	8 premières semaines (NB: si le tabagisme persiste ou s'il y a une forte consommation de formes orales de substituts, se reporter dès la première semaine sur l'étape 1 du schéma « fumeurs fortement dépendants »)	Etape 2	NICORETTESKIN 15 mg/16 heures	8 première semaines
Etape 3	NICORETTESKIN 10 mg/16 heures	2 dernières semaines	Etape 3	NICORETTESKIN 10 mg/16 heures	4 semaines suivantes	Etape 3	NICORETTESKIN 10 mg/16 heures	4 semaines suivantes

Dans l'étude CEASE, étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée en double aveugle auprès de 3575 fumeurs fumant plus de 14 cigarettes par jour (score moyen au

test de Fagerström de 5,6 ± 2,1), il a été demontré un effet dose significatif avec des taux de succès à 1 an de 9,9 % (placebo), 12,7 % (patch 15 mg) et 15,7 % (patch 25 mg) (placebo vs 15 mg, $p < 0,05$; 25 mg vs 15 mg, $p < 0,03$; 25 mg vs placebo, $p < 0,001$). Le bénéfice d'utilisation de NICORETTESKIN 25 mg/16 heures, comparé à NICORETTESKIN 15 mg /16 heures, a été une augmentation de 23 % d'abstinence à 1 an.

L'ensemble du traitement doit durer au moins 3 mois.

La durée du traitement peut cependant varier en fonction de la réponse individuelle.

Il est recommandé de ne pas utiliser les dispositifs transdermiques au-delà de 6 mois. Certains "ex-fumeurs" peuvent cependant nécessiter une durée de traitement plus longue afin d'éviter la rechute.

En association :

Les fumeurs fortement dépendants qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer les dispositifs transdermiques NICORETTESKIN avec une forme orale agissant plus rapidement sur les symptômes du sevrage: les gommes à mâcher médicamenteuses NICORETTE 2 mg, l'inhaleur NICORETTE 10 mg, les comprimés à sucer NICORETTE 2 mg, les comprimés sublinguaux NICORETTE MICROTAB 2 mg ou NICORETTESPRAY 1 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale.

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

Les fumeurs doivent suivre les mêmes posologies recommandées pour le dispositif transdermique et pour la forme orale choisie qu'en monothérapie. Pour la posologie de la forme orale choisie, le fumeur doit se reporter à l'information produit de chaque forme orale.

En cas d'association, les fumeurs ne doivent utiliser qu'une forme orale à la fois sur une période de 24 heures

Mode d'administration

1. Se laver les mains avant d'appliquer le dispositif transdermique.
2. Ouvrir le sachet avec des ciseaux comme indiqué. Appliquer le dispositif transdermique immédiatement après ouverture sur une surface de peau sèche, sans lésion cutanée et où la pilosité est rare (hanche, partie supérieure du bras ou poitrine).
3. Retirer autant que possible une partie de la feuille en aluminium. Eviter le plus possible de toucher la surface collante du dispositif transdermique avec les doigts.
4. Appliquer la partie collante avec les doigts et retirer la partie restante de feuille aluminium.
5. Presser fermement le dispositif transdermique sur la peau avec les doigts.
6. Frotter fermement avec les doigts sur les bords pour que le dispositif transdermique colle correctement.

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une partie saine de la peau le matin au lever, et retiré le soir au coucher, soit environ 16 heures plus tard.

Le site d'application devra être changé chaque jour en évitant si possible de replacer le dispositif transdermique au même endroit pendant quelques jours.

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

4.3. Contre-indications

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

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.

- 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 de tabac.

Le dispositif NICORETTESKIN ne doit pas être utilisé par les non-fumeurs.

- Les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment d'angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertensions instables ou d'accident vasculaire cérébral doivent être encouragés à arrêter de fumer sans traitement de substitution (une aide psychologique par exemple). En cas d'échec, le dispositif NICORETTESKIN peut être envisagé. Cependant, en raison du nombre limité de données sur ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.
- Diabète : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.
- Réactions allergiques : sensibilité aux ?dèmes de Quincke et à l'urticaire.

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :

- Insuffisance rénale et hépatique : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.

- Phéochromocytome et hyperthyroïdie non contrôlée : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.

- Troubles gastro-intestinaux : chez les patients souffrant d'?sophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, l'ingestion de nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de remplacement de la nicotine doivent être utilisés avec précaution.

- Convulsions : utiliser avec précaution chez les sujets sous traitement anticonvulsivant ou ayant des antécédents d'épilepsie car des cas de convulsions ont été rapportés en association avec la nicotine (voir rubrique 4.8).

Danger pour les jeunes enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes et adolescents peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les jeunes enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être utilisés inadéquatement, manipulés ou ingérés par des enfants (voir rubrique 4.9).

Transfert de dépendance : un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.

Arrêt du tabac : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement

par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments, et par conséquent une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole.

Le dispositif doit être retiré avant de pratiquer une IRM pour prévenir les risques de brûlures.

Après utilisation, il est recommandé de plier le dispositif transdermique sur lui-même avant de le jeter.

Précautions d'emploi

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

En cas d'association de NICORETTESKIN avec une forme orale, les mises en garde et précautions d'emploi sont celles de chaque traitement utilisé séparément.

Pour les mises en garde et précautions d'emploi des formes orales, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque médicament.

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

Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de remplacement de la nicotine et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine, à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et également augmenter la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine. (voir rubrique 4.4, Arrêt du tabac).

Associations à prendre en compte

+ Médicaments à risque lors du sevrage tabagique (clozapine, méthadone, ropinirole, théophylline)

Risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

1. Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou foetotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie f?tale 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 f?tal, 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 f?tale 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 f?tus, 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 f?tus 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, car l'effet sur la circulation sanguine est dose-dépendant et que la nicotine passe au niveau du f?tus et affecte ses mouvements respiratoires et sa circulation.

- 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 f?tus, 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 3ème trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte 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 f?tus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

Allaitement

La nicotine passe librement dans le lait maternel dans des quantités pouvant affecter l'enfant même à des doses thérapeutiques.

NICORETTESKIN doit donc être évité pendant l'allaitement.

Lorsque le sevrage tabagique a échoué, l'utilisation des patchs NICORETTESKIN, par une femme allaitante fumeuse devra seulement être initiée sur avis médical.

En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible.

Compte-tenu de la constance des concentrations avec cette forme de substitution, l'utilisation des formes orales doit être préférée à celle des dispositifs transdermiques.

Fertilité

Chez les femmes, le tabagisme retarde les délais de conception, diminue les taux de réussite de fécondation in-vitro, et augmente significativement le risque d'infertilité.

Chez les hommes, le tabagisme réduit la production de spermatozoïdes, augmente le stress oxydatif, et l'altération de l'ADN. Les spermatozoïdes des fumeurs ont des capacités de fécondation réduite.

La contribution spécifique de la nicotine sur ces effets chez l'être humain n'est pas connue.

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

NICORETTESKIN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Effets liés à l'arrêt du tabac

Les sujets dont les habitudes de consommation de tabac sont modifiées, de quelque façon que ce soit, sont susceptibles de souffrir d'un syndrome de sevrage nicotinique associé, qui comprend un ou plusieurs effets émotionnels ou cognitifs parmi les suivants : dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration, agitation ou impatience. Des effets physiques peuvent également se manifester : baisse de la fréquence cardiaque et augmentation de l'appétit ou prise de poids, étourdissements ou symptômes de présyncope, toux, constipation, ulcération buccale, saignements gingivaux ou rhinopharyngite. De plus, le besoin de nicotine associé à l'envie irrésistible de fumer est également reconnu comme étant un symptôme cliniquement significatif.

Effets indésirables

Ces effets sont principalement dose-dépendants et apparaissent au début du traitement.

Des réactions allergiques (dont des symptômes d'anaphylaxie) surviennent rarement au cours de l'utilisation des dispositifs transdermiques NICORETTESKIN.

Environ 20% des utilisateurs présentent des réactions cutanées locales légères au cours des premières semaines de traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et sont présentés dans le tableau ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont présentées selon la convention suivante :

Très fréquent ? 1/10

Fréquent ? 1/100 et < 1/10

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000

Très rare < 1/10 000

Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables sont classés par fréquence établie sur 1) l'incidence lors d'essais cliniques ou lors d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand l'incidence ne peut être estimée la fréquence est dite « indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	
Catégories de fréquence	Terminologie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Très rare	Fibrillation atriale réversible
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Inconfort gastro-intestinal
Fréquent	Nausée
Fréquent	Vomissements
Fréquent	Troubles digestifs
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Douleur et gêne thoracique

Peu fréquent	Malaise
Peu fréquent	Réactions au site d'application
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Fatigue
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angio?deme
Fréquent	Erythème
Peu fréquent	Hyperhidrose
Fréquent	Rash
Fréquent	Urticaire
Très fréquent	Prurit
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Flush
Peu fréquent	Hypertension
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Paresthésie*
Fréquent	Etourdissements
Fréquence indéterminée	Convulsions
* Pouvant diffuser au-delà du site d'application. Cet effet est en grande majorité modéré et régresse spontanément et rapidement après retrait du dispositif. ** Des cas de convulsions ont été rapportés chez des sujets prenant un traitement anticonvulsivant ou ayant des antécédents d'épilepsie.	

Cependant, certains symptômes, notamment des étourdissements, des céphalées et une insomnie peuvent être associés au syndrome du sevrage tabagique. Une augmentation de la fréquence d'aphtes buccaux peut être observée après l'arrêt du tabagisme, mais la relation de causalité n'est pas clairement établie.

Les effets indésirables survenant lors de l'association de NICORETTESKIN avec une forme orale de substitut nicotinique ne diffèrent de ceux de chaque traitement seul qu'en termes d'effets indésirables locaux liés aux formes pharmaceutiques. La fréquence de ces effets indésirables est comparable à celle mentionnée dans le RCP de chaque spécialité respective.

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

La toxicité aiguë ou chronique de la nicotine chez l'homme dépend essentiellement du mode et de la voie d'administration.

Cette toxicité dépend aussi de la tolérance du patient à la nicotine qui peut être différente entre fumeurs et non-fumeurs.

La dose létale minimale de la nicotine serait de 40 à 60 mg chez l'adulte.

Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant doit être considérée comme une urgence médicale et traitée immédiatement.

Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, vomissements, hyper salivation, 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.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré.

Retirer le patch et rincer le site d'application avec de l'eau.

Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE A LA NICOTINE, code ATC : N07BA01.

La nicotine est un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présents dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

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, sentiment de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.

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

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

nicotiniques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Il est exprimé sur tous les dispositifs transdermiques, la quantité moyenne de nicotine libérée sur 16 heures.

La nicotine est libérée par le dispositif transdermique et absorbée à travers la peau. La vasodilatation liée à une température ambiante élevée et à l'exercice physique entraîne une augmentation de l'absorption, tandis que la vasoconstriction liée aux médicaments vasoconstricteurs entraîne une diminution de l'absorption.

Les pics moyens de concentrations plasmatiques calculées sont compris dans les mêmes fourchettes de valeurs que celles effectivement mesurées, à savoir 11 ng/ml pour le patch de 10 mg et 24 ng/ml pour celui de 25 mg. L'interpolation donne une valeur de 15 ng/ml pour le patch de 15 mg.

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 9 heures (tmax) après administration de la dose. Le pic plasmatique est atteint dans l'après-midi ou la soirée lorsque le risque de rechute est le plus élevé.

Les concentrations plasmatiques de nicotine sont proportionnelles aux trois dosages des patchs.

En cas de dosage multiple (c'est-à-dire un dispositif transdermique porté pendant 16 heures toutes les 24 heures), il n'y a pas d'accumulation de nicotine dans le corps, car l'application pendant 16 heures permet à la concentration plasmatique de nicotine de retourner à la valeur de base avant le prochain intervalle de dose.

La biodisponibilité de la nicotine absorbée est proche de 100%.

Distribution

Le volume de distribution de la nicotine après administration I.V. est d'environ 2 à 3 L/kg.

La liaison de la nicotine aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %, les modifications de la liaison de la nicotine causées par la prise éventuelle de médicaments concomitants ou l'altération des protéines plasmatiques due à des états pathologiques, n'auront vraisemblablement pas d'effet significatif sur la cinétique de la nicotine.

Biotransformation

La principale voie d'élimination de la nicotine est hépatique. Deux voies marginales d'élimination, le cerveau et les poumons participent également au métabolisme de la nicotine. Plus de 20 métabolites de la nicotine ont été identifiés. Ils sont tous considérés comme moins actifs que le composé parent.

La cotinine, principal métabolite de la nicotine dans le plasma, a une demi-vie de 14 à 20 heures.

Elimination

La clairance plasmatique moyenne est d'environ 66,6 à 90,0 litres par heure et la demi-vie d'élimination est d'environ 2 à 3 heures.

Les principaux métabolites urinaires de la nicotine sont la cotinine (10-12 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (28-37 % de la dose). Environ 10-15 % de la nicotine est éliminée inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 23% en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH <5).

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Une diminution progressive de la clairance totale et non-rénale de la nicotine est observée en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale. Chez les sujets insuffisants rénaux sévères, la clairance de la nicotine est en moyenne réduite de 50 % comparativement aux sujets normo-rénaux. Chez les sujets hémodialysés, une surexposition systémique très marquée en nicotine est observée. En effet, les concentrations plasmatiques en nicotine sont multipliées par 4 à 5 (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les fumeurs présentant une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh 5), les propriétés pharmacocinétiques de la nicotine ne sont pas affectées. Cependant chez les fumeurs présentant une insuffisance

hépatique modérée (score Child-Pugh 7), les clairances totales et non rénales sont réduites de 40-50% en moyenne, ce qui se traduit par une exposition systémique doublée en nicotine chez ces sujets.

Il n'y a pas de donnée chez les fumeurs présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh supérieur à 7).

Sujets âgés

Chez les sujets âgés entre 65 et 76 ans, une diminution statistiquement significative de la clairance totale (-23%), du volume de distribution à l'état stationnaire (-17%) de la nicotine et de la clairance rénale de la cotinine (-18%) a été observée comparativement aux adultes plus jeunes. Cependant, l'augmentation de l'exposition systémique en nicotine qui en résulte est modérée (entre 20 et 25%).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les essais de génotoxicité in vitro sur la nicotine ont principalement produit des résultats négatifs. Des résultats contradictoires existent dans les essais aux concentrations élevées de nicotine.

Les essais de génotoxicité in vivo ont donné des résultats négatifs.

Les expériences sur les animaux indiquent que l'exposition à la nicotine entraîne un poids réduit à la naissance, une diminution de la taille des portées et une baisse du taux de survie de la progéniture.

Les résultats des essais de carcinogénèse ne montrent pas clairement d'effet oncogène de la nicotine.

Les études chez le rongeur ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez les mâles et les femelles après exposition à la nicotine. Toutefois une réversibilité a été observée après l'arrêt du traitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne, copolymère basique de méthacrylate de butyle, pellicule de téréphtalate de polyéthylène (PET).

Matrice Acrylate

Solution adhésive de copolymère acrylique, hydroxyde de potassium, croscarmellose sodique, a cétylacétonate d'aluminium.

Feuille de protection détachable

Pellicule de téréphthalate de polyéthylène (PET) aluminisée sur 1 face et siliconée sur les 2 faces.

Chaque dispositif transdermique est emballé dans un sachet-dose laminé thermoscellé constitué soit de papier, de PET, d'aluminium et d'un copolymère acrylonitrile, soit de papier, de PET, d'aluminium et de ou copolymère cyclo-oléfine coextrudé.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif transdermique en sachet (Polyester/Polyuréthane/Aluminium/Copolymère acrylonitrile ou copolymère cyclo-oléfine coextrudé) ; boîte de 7, 14 ou 28.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE
43 RUE CAMILLE DESMOULINS
92130 ISSY LES MOULINEAUX

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

- CIP 34009 396 510 0 2 : dispositif transdermique en sachet (Papier/PET/Aluminium/ Copolymère acrylonitrile ou copolymère cyclo-oléfine coextrudé). Boîte de 7.

- CIP 34009 396 511 7 0 : dispositif transdermique en sachet (Papier/PET /Aluminium/ Copolymère acrylonitrile ou copolymère cyclo-oléfine coextrudé). Boîte de 14.

- CIP 34009 396 512 3 1 : dispositif transdermique en sachet (Papier/PET /Aluminium/ Copolymère acrylonitrile ou copolymère cyclo-oléfine coextrudé). 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.