

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nicorette Invisi Pleister 10 mg, pleister voor transdermaal gebruik 10 mg/16 uur  
Nicorette Invisi Pleister 15 mg, pleister voor transdermaal gebruik 15 mg/16 uur  
Nicorette Invisi Pleister 25 mg, pleister voor transdermaal gebruik 25 mg/16 uur

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nicorette Invisi Pleister 10 mg heeft een grootte van 9.0 cm<sup>2</sup>  
Nicorette Invisi Pleister 15 mg heeft een grootte van 13.5 cm<sup>2</sup>  
Nicorette Invisi Pleister 25 mg heeft een grootte van 22.5 cm<sup>2</sup>

Elke pleister bevat 1,75 mg nicotine/cm<sup>2</sup>.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Nicorette Invisi Pleister 10 mg, Nicorette Invisi Pleister 15 mg en Nicorette Invisi Pleister 25 mg zijn semi-transparante pleisters voor transdermaal gebruik.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Verlichting van de nicotine-onthoudingsverschijnselen bij de behandeling van verslaving aan roken.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Alleen voor volwassenen.

##### Posologie

De posologie is afhankelijk van het type roker.

*Zware rokers (> 15 sigaretten per dag)* starten de behandeling met **Nicorette Invisi Pleister 25 mg** gedurende 8 weken.

Nadien moet er geleidelijk worden afgebouwd door over te schakelen naar steeds lichter gedoseerde pleisters: eerst **Nicorette Invisi Pleister 15 mg** gedurende 2 weken, dan **Nicorette Invisi Pleister 10 mg** gedurende nogmaals 2 weken.

*Lichte rokers (< 15 sigaretten per dag)* starten de behandeling met **Nicorette Invisi Pleister 15 mg** gedurende 8 weken en schakelen vervolgens over op **Nicorette Invisi Pleister 10 mg** gedurende nogmaals 4 weken.

Zware rokers	Lichte rokers
--------------	---------------

<i>Dosering</i>		<i>Duur</i>	<i>Dosering</i>		<i>Duur</i>
Stap 1	Nicorette Invisi Pleister 25 mg	Eerste 8 weken			
Stap 2	Nicorette Invisi Pleister 15 mg	Volgende 2 weken	Stap 1	Nicorette Invisi Pleister 15 mg	Eerste 8 weken
Stap 3	Nicorette Invisi Pleister 10 mg	Laatste 2 weken	Stap 2	Nicorette Invisi Pleister 10 mg	Laatste 4 weken

's Morgens wordt de **Nicorette Invisi Pleister** aangebracht en deze wordt 's avonds, vóór het slapengaan, verwijderd. Behandeling met de pleister bootst de schommelingen van nicotine bij rokers na tijdens de dag en zonder toediening van nicotine tijdens de slaap. Deze nicotinetoeiening met behulp van een overdag te dragen pleister, geeft geen slaapstoornissen zoals bekend bij nachtelijke nicotinetoeiening.

Klinische ervaring toont aan dat de behandeling moet voortgezet worden voor de voorgestelde duur van 12 weken.

Het voortzetten van een therapie is niet zinvol indien na een behandeling van 1 maand de gebruiker niet opgehouden is met roken.

Advies en ondersteuning verbeteren normaal gesproken de kans op succes.

#### Wijze van gebruik

Nicorette Invisi Pleister dient te worden aangebracht op een zuivere, droge, intacte en onbehaarde huid, zoals op een heup, bovenarm of borst. Deze plaats moet elke dag afgewisseld worden en dezelfde plaats dient nooit op twee opeenvolgende dagen gebruikt te worden.

1. Was uw handen alvorens de pleister aan te brengen.
2. Snij het zakje zijdelings open, zoals aangeduid, met behulp van een schaar. Kies vervolgens een zuivere, droge, intacte en onbehaarde plaats uit, zoals een heup, bovenarm of borst.
3. Verwijder zover mogelijk één deel van de aluminium folie.  
Vermijd zo veel mogelijk om met de vingers het klevend oppervlak van de pleister aan te raken.
4. Breng de klevende zijde van de pleister voorzichtig aan op de huid en verwijder de rest van de beschermende folie.
5. Druk de pleister met uw handpalm of vingertoppen stevig op de huid.
6. Wrijf met je vingers stevig langs de rand van de pleister om te verzekeren dat deze goed vastkleeft.

Na verwijderen dienen de gebruikte pleisters zorgvuldig te worden weggegooid.

De pleister zal normaal gezien blijven kleven bij het nemen van een bad of douche en tijdens het zwemmen; indien deze toch zou loskomen, droog de huid grondig en breng een nieuwe pleister aan.

Toediening van nicotine dient tijdelijk te worden gestopt als de patiënt symptomen ondervindt van een te hoog verbruik van nicotine. Als deze symptomen aanhouden, dient de toediening van nicotine te worden verminderd door de sterkte te verminderen.

#### *Kinderen en adolescenten*

Nicorette Invisi Pleister mag niet worden toegediend aan personen onder de 18 jaar, tenzij op aanbeveling van een arts.

#### **4.3. Contra-indicaties**

Nicorette Invisi Pleister is tegenaangewezen voor niet-rokers en voor kinderen.

Tijdens een behandeling met Nicorette Invisi Pleister is gelijktijdige toediening van elk ander middel dat nicotine bevat, of verder blijven roken, niet aangewezen.

Nicorette Invisi Pleister is tegenaangewezen bij:

- recent myocardinfarct (binnen de 3 maanden)
- instabiele of evolutieve angor pectoris
- Prinzmetal's variant angina
- ernstige hartritmestoornissen
- acuut cerebrovasculair accident
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De nicotinesubstitutie therapie geeft minder kans op de bovenvermelde aandoeningen dan roken zelf.

Patiënten die lijden aan een veralgemeende chronische huidaandoening zoals psoriasis, chronische dermatitis of urticaria, kunnen beter Nicorette kauwgom of inhaler gebruiken en niet de pleisters.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De patiënt moet worden gewezen op de noodzaak van het volledig ophouden met roken zodra hij een therapie met het product start.

Het is dan ook in zijn belang dat de behandeling wordt gecombineerd met andere activiteiten (onder andere sporten), om zodoende het stoppen met roken te vergemakkelijken.

Bij patiënten die ondanks het gebruik van de Nicorette Invisi Pleister blijven roken, kunnen er ongunstige effecten optreden tengevolge van nicotine piekconcentraties die hoger zijn dan deze die bereikt worden bij het roken alleen.

Het is bijgevolg ook niet aangewezen tijdens de behandeling met Nicorette Invisi Pleister andere vormen van nicotine of Nicorette te gebruiken.

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van de pleister langer dan 6 maanden. Langdurig gebruik van de pleisters door ex-rokers dient niet te worden aangemoedigd. Nicotine is een toxische stof, die goed verdragen blijkt te worden tijdens nicotinevervangende therapie van weken en maanden.

Er dient een risico-batenanalyse te worden gemaakt door een geschikte beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- Cardiovasculaire aandoening: afhankelijke rokers met een recent myocardinfarct, onstabiele of verslechterde angina pectoris, waaronder Prinzmetal-angina, ernstige hartritmestoornissen, een recent cerebrovasculair accident, en/of die lijden aan ongecontroleerde hypertensie, moeten aangemoedigd worden om te stoppen met roken met niet-farmacologische interventies (zoals counseling). Indien dit mislukt, kan Nicorette worden overwogen, maar omdat de gegevens omtrent de veiligheid in deze patiëntengroep beperkt zijn, mag alleen onder strikt medisch toezicht met het gebruik worden gestart. Nicorette Invisi Pleister dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in geval van systemische hypertensie, cerebrovasculaire aandoeningen, stabiele angina pectoris, ongecompenseerd hartfalen, vasospasmen en perifere vasculaire aandoeningen.
- Diabetes mellitus: aan patiënten met diabetes mellitus moet worden geadviseerd om hun bloedsuikerniveau nauwlettender in de gaten te houden dan gewoonlijk als met roken wordt gestopt en nicotinesubstitutie wordt gestart, omdat vermindering van de vrijgifte van nicotine-geïnduceerde catecholamines een invloed kan hebben op het koolhydraatmetabolisme (lagere doses insuline kunnen nodig zijn na het stoppen met roken).

- Nier- en leverinsufficiëntie: voorzichtig gebruiken bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie en/of ernstige nierinsufficiëntie, aangezien de klaring van nicotine of diens metabolieten kan afgenomen zijn met de kans op een toename in bijwerkingen.
- Feochromocytoom en ongecontroleerd hyperthyroïdisme: voorzichtig gebruiken bij patiënten met ongecontroleerd hyperthyroïdisme of feochromocytoom, omdat nicotine de vrijgifte van catecholaminen uit het bijniermerg veroorzaakt.
- Maagdarmaandoeningen: nicotine kan de symptomen verergeren van patiënten die lijden aan oesofagitis, maag- of darmzweren en nicotinesubstitutie therapie moet in deze omstandigheden voorzichtig worden aangewend.

Nicorette Invisi Pleister dient te worden verwijderd voorafgaand aan het uitvoeren van MRI procedures (beeldvorming met magnetische resonantie) om het risico op brandwonden te voorkomen.

Verhoogde nicotinespiegels werden vastgesteld bij rokende patiënten die een hemodialyse ondergaan. Een lichte daling van de totale klaring werd aangetoond bij oudere gezonde vrijwilligers, echter zonder dat een aanpassing van de dosering noodzakelijk is.

Nicorette Invisi Pleister moet op een veilige plaats, **BUITEN HET BEREIK VAN KINDEREN WORDEN BEWAARD**. Gevaar bij kinderen: nicotinedosisen die door rokers getolereerd worden, kunnen bij kinderen ernstige vergiftigingsverschijnselen veroorzaken en fataal zijn. Producten met nicotine mogen niet op plaatsen worden bewaard waar ze gehanteerd of ingenomen kunnen worden door kinderen, zie rubriek 4.9 Overdosering.

#### 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Stoppen met roken, met of zonder nicotinesubstitutie, kan de farmacokinetiek van gelijktijdige medicatie wijzigen:

<b>Bij rookstop kan een lagere dosis vereist zijn voor:</b>	<b>Mogelijk werkingsmechanisme</b>
Paracetamol, cafeïne, imipramine, oxazepam, pentazocine, propranolol, theofylline	Deïnductie van leverenzymen bij stoppen met roken
Insuline	Verhoging van subcutane insuline-absorptie bij stoppen met roken
Adrenergische antagonisten (bv. Prazosin, labetalol)	Daling van de circulerende catecholamines bij het stoppen met roken
<b>Bij rookstop kan een hogere dosis vereist zijn voor:</b>	<b>Mogelijk werkingsmechanisme</b>
Adrenergische agonisten (bv. isoprenaline, fenylefrine)	Daling van de circulerende catecholamines bij het stoppen met roken

Roken wordt geassocieerd met een verhoogde CYP1A2 activiteit. Na het stoppen met roken kan er een verminderde klaring van substraten voor dit enzym optreden. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels voor sommige geneesmiddelen, van potentieel klinisch belang voor producten met een nauwe therapeutische marge zoals theofylline, tacrine, clozapine en ropinirol.

De plasmaconcentraties van andere stoffen die gedeeltelijk gemetaboliseerd worden door CYP1A2 (zoals imipramine, olanzapine, clomipramine en fluvoxamine) kunnen ook verhoogd zijn wanneer men stopt met roken, alhoewel er geen gegevens beschikbaar zijn die dit ondersteunen. Ook het mogelijk klinisch belang van dit effect voor deze stoffen is niet gekend.

Beperkte gegevens wijzen erop dat het metabolisme van flecainide en pentazocine kan geïnduceerd worden door roken.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Nicotine komt bij de foetus terecht en beïnvloedt zijn ademhaling en bloedcirculatie. Het effect op de bloedcirculatie is dosisafhankelijk. Daarom dient aan rokende, zwangere vrouwen altijd geadviseerd te worden om volledig te stoppen met roken zonder gebruik van een nicotinevervangende behandeling. Indien deze toch wordt voorgeschreven, dan dient een zo laag mogelijke dosering te worden gebruikt. Het gevaar van blijven roken kan een groter risico vormen voor de foetus, dan het gebruik van nicotinevervangende producten in een stoppen-met-roken programma onder begeleiding. Blijven roken tijdens de zwangerschap kan aanleiding geven tot intra-uteriene groeiretardatie of zelfs premature geboorte of doodgeboorte, afhankelijk van de dagelijkse hoeveelheid tabak.

##### Borstvoeding

Nicotine gaat over in de moedermelk in hoeveelheden die het kind kunnen beïnvloeden, zelfs als een therapeutische dosering wordt gebruikt. Nicotine moet daarom vermeden worden tijdens het geven van borstvoeding. Indien de vrouw er niet in slaagt te stoppen met roken, kan het gebruik van Nicorette onder medische begeleiding overwogen worden. Gebruik van oromucosale vormen van nicotinesubstitutiebehandeling geniet de voorkeur boven pleisters. Indien een oromucosale vorm van Nicorette als nicotinesubstitutiebehandeling wordt gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, moet deze zo snel mogelijk na het voeden gebruikt worden en niet tijdens de twee uren die de borstvoeding voorafgaan.

##### Vruchtbaarheid

Zowel bij vrouwen als bij mannen verhoogt roken het risico op onvruchtbaarheid. Bij mensen en in dieren is aangetoond dat nicotine nadelige effecten op de spermakwaliteit heeft. Bij dieren is tevens verminderde vruchtbaarheid aangetoond.

#### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Nicorette heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten worden ingelicht omtrent mogelijke duizeligheid bij het begin van de behandeling of bij overmatig gebruik.

#### **4.8. Bijwerkingen**

Effecten van het stoppen met roken

Onafhankelijk van de gebruikte methode zijn er verschillende symptomen bekend die optreden bij het stopzetten van regelmatig tabaksgebruik. Daartoe behoren emotionele of cognitieve effecten zoals dysforie of depressieve stemming, slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of woede, angst, concentratiemoelijkheden en rusteloosheid of ongeduld. Er kunnen ook fysieke effecten zijn, zoals vertraagde hartfrequentie, toegenomen eetlust of gewichtstoename, duizeligheid of symptomen van presyncope, hoesten, constipatie, bloedend tandvlees of afteuze ulceraties, of nasofaryngitis. Bovendien kunnen hunkeringen naar nicotine leiden tot een diepe drang om te roken; dit is eveneens een klinisch relevant syndroom.

Ongeveer 20% van de gebruikers ondervond milde lokale huidreacties gedurende de eerste weken van de behandeling.

De meeste van de gemelde bijwerkingen treden op gedurende de eerste 3-4 weken van de behandeling en zijn voornamelijk dosisafhankelijk.

Allergische reacties (inclusief symptomen van anafylaxie) komen zelden voor bij gebruik van nicotine.

Zoals verwacht zijn de soorten bijwerkingen gezien voor nicotine in klinische onderzoeken vergelijkbaar met de bijwerkingen die optreden bij nicotine die op een andere wijze wordt toegediend.

De veiligheid van nicotine op basis van gegevens uit klinisch onderzoek is gebaseerd op gegevens van een meta-analyse van gerandomiseerde klinische onderzoeken voor de behandeling van het stoppen met roken en postmarketing veiligheidsgegevens; de daarin geïdentificeerde bijwerkingen zijn:

Frequenties worden vermeld op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ; soms  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ ; zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; zeer zelden  $< 1/10.000$ ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie-categorie	Voorkeursterm
Hartaandoeningen	Soms	Palpataties <sup>a</sup> Tachycardie <sup>a</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea <sup>a#</sup>
	Vaak	Braken <sup>a</sup>
	Niet bekend	Gastro-intestinale klachten <sup>a</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid <sup>a,*,#</sup>
	Soms	Reacties op de toedieningsplaats Asthenie <sup>a</sup> Vervelend gevoel en pijn op de borst <sup>a</sup> Malaise <sup>a</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid <sup>a,*</sup>
	Niet bekend	Anafylactische reactie <sup>a</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Myalgie <sup>b</sup>
	Niet bekend	Pijn in ledematen
Psychische stoornissen	Soms	Abnormale dromen <sup>**</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn <sup>a#</sup>
	Vaak	Paresthesie <sup>a,*</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu <sup>a</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag <sup>a</sup> Urticaria <sup>a</sup>
	Soms	Hyperhidrose <sup>a</sup> Pruritus
	Niet bekend	Angio-oedeem <sup>a</sup> Erytheem <sup>a</sup>
Bloedvataandoeningen	Soms	Blozen <sup>a</sup> Hypertensie <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Systemische effecten

<sup>b</sup> In de buurt/streek van de pleister

\* Hoewel de frequentie  $< 1\%$  was, trad de voorkeursterm op met een frequentie  $\geq 1\%$  in een andere formulering waarin de voorkeursterm geïdentificeerd was als een systemisch ongewenst effect.

\*\* Systemisch effect, enkel waargenomen voor formuleringen toegediend tijdens de nacht

# Hoewel de frequentie in de actieve groep lager was dan die in de placebogroep, was de frequentie voor de specifieke toedieningsvorm waarin de voorkeursterm als systemisch ongewenst effect was geïdentificeerd, groter in de actieve groep dan in de placebogroep.

Voor sommige rokers is het moeilijk hun nicotineafhankelijkheid af te bouwen. Langdurig gebruik van nicotinesubstitutie kan hierdoor optreden.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9. Overdosering**

Symptomen van overdosering met nicotine zouden kunnen optreden wanneer verschillende pleisters gelijktijdig worden gebruikt, bij patiënten die gelijktijdig andere vormen van nicotinetoediening gebruiken of wanneer de patiënt niet of nauwelijks nicotineafhankelijk is.

De verschijnselen die optreden bij overdosering zijn die van acute nicotinevergiftiging. Deze zijn: misselijkheid, braken, speekselvloed, abdominale pijn, diarree, zweten, hoofdpijn, duizeligheid, slecht horen en duidelijke tekenen van zwakte. Bij hoge doses kunnen deze symptomen worden gevolgd door hypotensie, een zwakke, onregelmatige polsslag, ademhalingsmoeilijkheden, algemene zwakte, circulatoire collaps en convulsies.

Doses nicotine die door volwassen rokers getolereerd worden gedurende de behandeling kunnen ernstige vergiftigingssymptomen bij kinderen teweegbrengen en kunnen fataal zijn. Vermoedelijke nicotinevergiftiging bij een kind dient te worden beschouwd als een medische noodsituatie en dient onmiddellijk te worden behandeld.

### Behandeling bij overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor nicotine. De toediening van nicotine moet onmiddellijk worden gestaakt en de patiënt moet symptomatisch worden behandeld. De pleister moet verwijderd worden en de toedieningsplaats moet met water gereinigd worden. Als er een overmatige hoeveelheid nicotine is ingeslikt, vermindert actieve kool de gastro-intestinale absorptie van nicotine.

Buiten het bereik van kinderen bewaren. In geval van overdosering, moet onmiddellijk een arts of het vergiftigingsinformatiecentrum gecontacteerd worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep (ATC-code): N07B A01.

Nicotine behoort tot de klasse van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van verslaving.

Abrupt stoppen met het gebruik van producten die tabak bevatten na een langdurige periode van dagelijks gebruik resulteert in een karakteristiek ontwenningssyndroom dat vier of meer van de volgende symptomen omvat: depressieve symptomen, slapeloosheid, prikkelbaarheid, frustratie of boosheid, angst, concentratiemoeilijkheden, rusteloosheid of ongeduldigheid, vertraagde hartfrequentie en toegenomen eetlust of gewichtstoename. Het smachten naar nicotine, dat kan worden herkend als een klinisch relevant symptoom, is eveneens een belangrijk element van de nicotine ontwenning.

Klinische studies hebben aangetoond dat nicotinevervangende producten rokers kunnen helpen te stoppen met roken door het verlichten van deze ontwenningssymptomen

De pleister is ontworpen om nicotine te substitueren gedurende de periode waarin men gewoon was te roken; overdag gedurende circa 16 uur.

Het werkingsprincipe van Nicorette Invisi Pleister steunt op de vaststelling dat afhankelijkheid van nicotine één van de belangrijkste factoren is van tabakverslaving. Nicorette Invisi Pleister verschaft nicotine, ter compensatie van de nicotine die de roker anders uit de tabak haalt. Wie het voornemen heeft om met roken te stoppen, kan door het gebruik van Nicorette Invisi Pleister zijn inspanningen concentreren op andere factoren die bij tabakverslaving een rol spelen (gewoonte, psychologische factoren, milieu). De schadelijke werking van teerderivaten, koolmonoxide en irriterende bestanddelen van tabaksrook worden vanzelfsprekend meteen uitgeschakeld.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle pleisters zijn gelabeld volgens de gemiddelde hoeveelheid nicotine die over 16 uur vrijgegeven wordt. Er bestaat een lineaire relatie tussen de dosis nicotine en de plasmaspiegels voor de therapeutische dosISRANGE van 10-25 mg/16 uur. De gemiddelde plasmapieken van nicotine ( $C_{max}$ ) zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

Dosis nicotine (mg/16 uur)	$C_{max}$ (ng/ml)
10	10
15	15.5
25	26.5

De berekende plasma piekconcentraties bevinden zich in hetzelfde spreidingsgebied als de effectief gemeten plasma piekconcentraties : 11 ng/ml voor de 10 mg pleister en 25 ng/ml voor de 25 mg pleister. Interpolatie geeft een plasma piekconcentratie van 16 ng/mL voor de 15 mg pleister.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 9 uur na toediening bereikt ( $t_{max}$ ). De plasmapijk bevindt zich dus in de namiddag/avond, wanneer de kans om te hervallen grootst is.

Het verdelingsvolume na intraveneuze nicotinetoeediening is ongeveer 2 tot 3 l/kg en de halfwaardetijd is ongeveer 3 uur. Het belangrijkste orgaan waardoor eliminatie plaatsvindt is de lever, en de gemiddelde plasmaklaring bedraagt ongeveer 70 l/uur. De nieren en longen metaboliseren eveneens nicotine.

Meer dan 20 metabolieten van nicotine zijn geïdentificeerd, waarvan voor alle geldt dat wordt aangenomen dat ze minder actief zijn dan de moederstof. De belangrijkste nicotinemetaboliet in plasma is cotinine, dat een halfwaardetijd heeft van 15 tot 20 uur en dat optreedt in concentraties die het tienvoudige bedragen van nicotine.

De plasmaproteïnebinding van nicotine is lager dan 5%. Een gewijzigde binding bij nicotine ingevolge het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, of wijzigingen op het niveau van de plasmaproteïnen als gevolg van ziekte, hebben vermoedelijk dan ook geen noemenswaardig effect op de kinetika van de nicotine.

De voornaamste urinemetabolieten zijn cotinine (12% van de dosis) en trans-3-hydroxycotinine (37 % van de dosis). Meestal wordt ongeveer 10% van de nicotine onveranderd langs de urine uitgescheiden. Tot 30% kan langs de urine worden uitgescheiden bij hoge urinelozing en een zuurtegraad lager dan pH=5.

Toenemende mate van nierbeschadiging gaat gepaard met verminderde totale klaring van nicotine. Verhoogde nicotineconcentraties werden vastgesteld bij rokende patiënten die hemodialyse kregen.

De farmacokinetiek van nicotine is niet gewijzigd bij levercirrose-patiënten met een milde leverbeschadiging (Child score 5); bij levercirrose patiënten met gematigde leverbeschadiging (Child score 7) is de nicotineklaring verminderd.



Een kleine vermindering van de totale nicotineklaring werd aangetoond bij gezonde oudere patiënten, hoewel deze geen aanpassing van de dosis vereiste.

Nicotine plasmaconcentraties tonen een evenredigheid voor de drie pleister-dosissen.

#### Transdermaal systeem

Nicorette Invisi Pleister is een pleister die uit verschillende lagen bestaat. Eén van die lagen bevat nicotine dat op een gecontroleerde wijze diffundeert doorheen de kleeflaag.

Wanneer het systeem op de huid wordt aangebracht, komt nicotine langzaam vrij en wordt door de huid geabsorbeerd.

Men bereikt evenwel niet de hoge en snelle nicotinespiegels zoals na het roken van een sigaret.

Dankzij het transdermaal systeem kunnen relatief constante plasmaconcentraties van nicotine worden gehandhaafd gedurende 16 uur (de periode waarin men gewoon is te roken).

Elke pleister bevat 1,75 mg/cm<sup>2</sup> nicotine.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Nicotine veroorzaakt haemodynamische effecten bij klinisch relevante doseringen en leidt tot afhankelijkheid. Er werden over het algemeen in dierexperimenten met Nicorette pleisters geen klinisch relevante effecten gezien welke niet reeds bekend waren door studies over het klinisch gebruik. Bij konijnen veroorzaakte Nicorette Invisi pleisters huidirritatie in sterkere mate dan klinisch werd waargenomen of vergeleken met Nicorette pleisters.

Er is geen duidelijk bewijs dat nicotine genotoxisch of mutageen is. De bewezen carcinogeniciteit van tabaksrook is voornamelijk gerelateerd aan substanties gevormd door de verbranding van tabak. Geen van deze substanties komt voor in nicotinepleisters.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Middenlange keten triglyceriden

Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer

Kaliumhydroxide (E525)

Croscarmellose natrium (E468)

Polyethyleentereftalaat-folie

Polyethyleentereftalaat-folie, gesiliconiseerd en aan een zijde bekleed met aluminium.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen.

### **6.3. Houdbaarheid**

36 maanden.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet boven 25°C bewaren.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

- Nicorette Invisi Pleister 15 mg en 25 mg: verpakkingen met 7, 14 en 28 systemen.
- Nicorette Invisi Pleister 10 mg: verpakkingen met 7 en 14 systemen.

Elke pleister is verpakt in een thermisch afgesloten laminaat zakje, bestaande uit papier, kleeflaag, polyethyleentereftalaatfolie, aluminium en polyacrylnitrilecopolymeer. Het zakje is wit aan de buitenzijde en mat zilverkleurig aan de binnenzijde.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering**

Zorg voor een veilige verwijdering van de pleister na gebruik. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Johnson & Johnson Consumer B.V.  
Computerweg 14  
3821 AB Amersfoort

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN BRENGEN**

Nicorette Invisi Pleister 10 mg/16 uur : RVG 34968  
Nicorette Invisi Pleister 15 mg/16 uur : RVG 34969  
Nicorette Invisi Pleister 25 mg/16 uur : RVG 34970

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2010  
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

10/2019  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6, 4.8 en 4.9: 10 december 2019