

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nicotina Perrigo.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene 2 mg di nicotina (come 13,33 mg di nicotina resinato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia.

Pastiglia color crema/bianca, biconvessa, rotonda, con impresso "L344".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nicotina Perrigo è indicato per il trattamento della dipendenza da tabacco, mediante riduzione dei sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio intenso, associato alla cessazione del fumo. L'obiettivo finale è la cessazione permanente dell'uso di tabacco.

Nicotina Perrigo deve essere utilizzato preferibilmente in associazione ad un programma comportamentale di supporto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Adulti (età pari o superiore ai 18 anni):**

Gli utilizzatori devono sforzarsi di smettere completamente di fumare durante il trattamento con Nicotina Perrigo.

Regime di trattamento raccomandato:

<b>Fase 1 Settimane 1-6</b>	<b>Fase 2 Settimane 7-9</b>	<b>Fase 3 Settimane 10-12</b>
Periodo iniziale di trattamento	Periodo di riduzione graduale del trattamento	Periodo di riduzione graduale del trattamento
1 pastiglia ogni 1-2 ore	1 pastiglia ogni 2-4 ore	1 pastiglia ogni 4-8 ore

Durante le settimane 1-6 si raccomanda di utilizzare un minimo di 9 pastiglie al giorno. Non si devono superare le 15 pastiglie al giorno.

Per riuscire a non fumare per oltre 12 settimane, gli utilizzatori possono prendere 1-2 pastiglie al giorno solo nelle occasioni in cui sono fortemente tentati di fumare.

L'impiego delle pastiglie non deve superare i 6 mesi. Se gli utilizzatori necessitano di ulteriore trattamento, occorre consultare un operatore sanitario.

Una terapia comportamentale, il consiglio e il supporto normalmente aumentano la percentuale di successo.

#### *Popolazione pediatrica*

Nicotina Perrigo deve essere utilizzato negli adolescenti (12-17 anni) solo dietro consiglio medico.

Nicotina Perrigo è controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni nell'indicazione per il trattamento della dipendenza da nicotina (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Nicotina Perrigo è adatto per i fumatori che fumano la prima sigaretta del giorno più di 30 minuti dopo il risveglio.

Si deve mettere una pastiglia in bocca e lasciarla sciogliere. Periodicamente la pastiglia deve essere spostata da un lato all'altro della bocca e l'operazione va ripetuta finché la pastiglia non si è completamente sciolta (circa 20-30 minuti). La pastiglia non deve essere masticata o ingerita intera.

Non si deve mangiare o bere con la pastiglia in bocca. I liquidi che riducono il pH della bocca quali caffè, succhi e bevande analcoliche possono diminuire l'assorbimento di nicotina nel cavo orale. Per ottimizzare il massimo assorbimento di nicotina questi liquidi devono essere evitati fino a 15 minuti prima di usare la pastiglia.

### **4.3 Controindicazioni**

Nicotina Perrigo è controindicato in:

- ipersensibilità al principio attivo (nicotina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- bambini al di sotto dei 12 anni e
- non fumatori
- pazienti affetti da fenilchetonuria
- pazienti con angina pectoris, angina di Prinzmetal o grave aritmia cardiaca instabile o ingravescente.
- pazienti che hanno sofferto di recente di infarto miocardico o accidente cerebrovascolare.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I rischi associati alla terapia sostitutiva a base di nicotina sono sostanzialmente superati virtualmente in tutte le circostanze dai pericoli del fumo continuato.

I seguenti pazienti devono essere trattati solo dietro consiglio medico: pazienti con patologie cardiovascolari (anche non ospedalizzati), con ipertensione non controllata o con diabete insulino-dipendente.

*Diabete mellito:* I pazienti con diabete mellito devono essere consigliati di monitorare i livelli di glicemia più attentamente del solito quando iniziano una terapia sostitutiva a base di nicotina poiché le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono influenzare il metabolismo dei carboidrati.

*Reazioni allergiche:* Sensibilità ad angioedema e orticaria.

Per i pazienti affetti dalle seguenti condizioni deve essere stabilito il profilo rischio/beneficio da un operatore sanitario qualificato:

*Compromissione renale ed epatica:* Usare con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave e/o compromissione renale grave poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere ridotta con un aumento dei potenziali avversi.

*Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato*: usare con cautela in pazienti con ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa rilascio di catecolamine.

*Malattia gastrointestinale*: L'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi nei pazienti affetti da esofagite, ulcere gastriche o peptiche e la terapia sostitutiva a base di nicotina per via orale deve essere usata con cautela in queste condizioni. Sono state riferite stomatiti ulcerose.

*Pericolo nei bambini piccoli*: Dosi di nicotina tollerate da fumatori adulti e adolescenti possono produrre grave tossicità nei bambini piccoli che può essere fatale. I prodotti che contengono nicotina non devono essere lasciati dove possono essere oggetto di abuso, manipolazione o ingestione da parte dei bambini.

*Smettere di fumare*: Gli idrocarburi aromatici policiclici contenuti nel fumo di tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato da CYP 1A2 (e possibilmente CYP 1A1). Quando un fumatore smette di fumare ciò può causare un rallentamento del metabolismo e un conseguente aumento dei livelli ematici di questi farmaci.

*Dipendenza trasmessa*: La dipendenza trasmessa è rara ed è sia meno dannosa che più facile da interrompere rispetto alla dipendenza dal fumo.

*Fenilchetonuria*: Nicotina Perrigo non contiene zucchero, ma contiene aspartame, che si metabolizza in fenilalanina. Ciò ha particolare rilevanza nei soggetti con fenilchetonuria.

*Contenuto di sodio*: Ogni pastiglia contiene 15 mg di sodio. I soggetti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio devono tenerne conto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state stabilite in maniera definitiva interazioni clinicamente rilevanti tra la terapia sostitutiva a base di nicotina e altri medicinali, tuttavia è possibile che la nicotina aumenti gli effetti emodinamici dell'adenosina.

##### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro o morte neonatale. Smettere di fumare è il modo più efficace per migliorare la salute sia della fumatrice incinta sia del suo bambino, ma ancora più importante è riuscire a smettere all'inizio della gravidanza.

Idealmente la donna deve riuscire a smettere di fumare senza terapia sostitutiva a base di nicotina.

Tuttavia, per le donne incapaci di smettere da sole, la terapia sostitutiva a base di nicotina può essere raccomandata da un operatore sanitario per riuscire a smettere rapidamente. Il rischio causato dall'uso di una terapia sostitutiva a base di nicotina al feto è inferiore a quello previsto per il fumo di tabacco, per via di una minore concentrazione massima di nicotina nel plasma e di nessuna esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

Tuttavia, poiché la nicotina passa nel feto influenzandone i movimenti respiratori e ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere ad una terapia sostitutiva a base di nicotina deve essere presa il prima possibile nel corso della gravidanza. Lo scopo è quello di utilizzare la terapia sostitutiva a base di nicotina solo per 2-3 mesi.

Possono essere preferibili prodotti a dosi intermittenti poiché di solito forniscono una dose giornaliera inferiore di nicotina rispetto ai cerotti. Tuttavia i cerotti possono essere preferiti se la donna soffre di nausea durante la gravidanza.

## **Allattamento**

La nicotina proveniente dal fumo e dalla terapia sostitutiva a base di nicotina si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la quantità di nicotina cui viene esposto il lattante è relativamente piccola e meno pericolosa del fumo passivo cui sarebbe altrimenti esposto. Idealmente la donna deve riuscire a smettere di fumare senza terapia sostitutiva a base di nicotina. Tuttavia, per le donne incapaci di smettere da sole, la terapia sostitutiva a base di nicotina può essere raccomandata da un operatore sanitario per riuscire a smettere rapidamente. L'uso di preparazioni contenenti terapia sostitutiva a base di nicotina a dosi intermittenti, rispetto ai cerotti, può minimizzare la quantità di nicotina nel latte materno poiché il tempo tra le somministrazioni della terapia sostitutiva a base di nicotina e l'allattamento può essere esteso il più possibile. Le donne devono cercare di allattare appena prima di assumere il prodotto.

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

Nicotina Perrigo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La terapia sostitutiva a base di nicotina può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Queste possono essere attribuite agli effetti farmacologici della nicotina, che sono dose-dipendenti. Alle dosi raccomandate, non sono stati rilevati effetti avversi gravi causati da Nicotina Perrigo. L'eccessivo consumo di Nicotina Perrigo da parte di coloro che non sono abituati ad inalare fumo di tabacco potrebbe portare a nausea, svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi riferiti quali depressione, irritabilità, ansia e insonnia possono essere correlati ai sintomi di astinenza associati alla sospensione del fumo. I soggetti che smettono di fumare, indipendentemente dal mezzo scelto, possono attendersi cefalea, capogiro, disturbi del sonno, tosse aumentata o raffreddore.

### **Eventi avversi correlati in eccesso nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo in uno studio controllato**

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari <1/10000: reazioni anafilattiche

Patologie delle piastrine e della coagulazione

Non comuni >1/1000; <1/100: sanguinamento gengivale; epistassi

Disturbi psichiatrici

Comuni >1/100; <1/10: insonnia; ansia; irritabilità; aumento dell'appetito

Non comuni >1/1000; <1/100: rabbia; ansia aggravata; sogni anormali; fame anormale; sbalzi d'umore; stato di allerta

Patologie del sistema nervoso centrale e periferico

Comuni >1/100; <1/10: cefalea

Non comuni >1/1000; <1/100: sensazione di stordimento mentale; intorpidimento localizzato

#### Patologie della frequenza e del ritmo cardiaco

Non comuni >1/1000; <1/100: palpitazioni aggravate; palpitazioni; tachicardia

#### Patologie vascolari (extracardiache)

Non comuni >1/1000; <1/100: disturbi vascolari; vampate; cute arrossata

#### Patologie del sistema respiratorio

Comuni >1/100; <1/10: faringite

Non comuni >1/1000; <1/100: laringismo; asma aggravato; infezione delle basse vie aeree; tosse; irritazione nasale; irritazione della gola; congestione nasale

#### Patologie del sistema gastrointestinale

Molto comuni >1/10: nausea

Comuni >1/100; <1/10: vomito; dispepsia, pirosi, indigestione; singhiozzo; irritazione della bocca, ulcerazione della bocca; ulcerazione della lingua; diarrea; eruttazione; flatulenza

Non comuni >1/1000; <1/100: ulcera peptica; disfagia; dispepsia aggravata; reflusso gastroesofageo; ernia iatale; esofagite; eruttazione; ulcerazione delle mucosa della bocca; borborigmo; labbra secche; gola secca; disturbi della gola; mal di denti

#### Sensi speciali, altre patologie

Non comuni >1/1000; <1/100: parageusia, gusto metallico; alterazione del gusto

#### Patologie della cute e annessi

Non comuni >1/1000; <1/100: eritema; prurito; eruzione cutanea; reazione cutanea localizzata; aumentata sudorazione

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico

Non comuni >1/1000; <1/100: dolore alla mandibola

#### Patologie del sistema urinario

Non comuni >1/1000; <1/100: nicturia

#### Organismo in generale – patologie generali

Non comuni >1/1000; <1/100: effetto di sovradosaggio; dolore; dolore alle gambe; edema alle gambe

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

### 4.9 Sovradosaggio

*Sintomi:* è stato stimato che la dose minima letale di nicotina in un uomo con scarsa tolleranza è da 40 a 60 mg. I sintomi di avvelenamento acuto da nicotina includono nausea, salivazione, dolore addominale, diarrea, sudorazione, cefalea, udito disturbato e debolezza marcata. In casi estremi, questi sintomi possono essere seguiti da ipotensione, polso rapido, debole o irregolare, difficoltà respiratorie, prostrazione, collasso circolatorio e convulsioni terminali.

*Gestione del sovradosaggio:* Si deve interrompere immediatamente qualsiasi assunzione di nicotina e il paziente deve essere trattato in maniera sintomatica. Se necessario, deve essere istituita la respirazione artificiale. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale di nicotina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: NO 7B A01 farmaci usati nella dipendenza da nicotina

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico e ha effetti pronunciati sul sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Quando viene consumata nei prodotti a base di tabacco, ha dimostrato di creare dipendenza e l'astinenza è legata al desiderio di nicotina e a sintomi da astinenza. Questi includono urgenza di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, irrequietezza, aumento dell'appetito o di peso corporeo. Le pastiglie sostituiscono parte della nicotina fornita dal tabacco e contribuiscono a ridurre la gravità del desiderio di nicotina e dei sintomi da astinenza.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nicotina Perrigo si dissolve completamente nella cavità orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia diventa così disponibile per l'assorbimento nella bocca e l'ingestione. Il completo scioglimento di Nicotina Perrigo viene raggiunto di solito in 20-30 minuti. Le concentrazioni plasmatiche massime di nicotina raggiunte dopo una dose singola sono di circa 4,4 ng/ml. Con la somministrazione ogni 1,5 ore le concentrazioni di picco e di valle allo stato stazionario sono rispettivamente 12,7 e 9,4 ng/ml. L'ingestione di Nicotina Perrigo senza seguire le istruzioni di somministrazione (masticata, trattenuta in bocca e ingerita; masticata e immediatamente ingerita) non causano un assorbimento più rapido o più elevato, tuttavia viene comunque assorbita una quantità sostanziale di nicotina (80-93%).

Poiché il legame con le proteine plasmatiche è basso (4,9% - 20%) il volume di distribuzione della nicotina è grande (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH dipendente; le concentrazioni più elevate si trovano nel cervello, nello stomaco, nei reni e nel fegato.

La nicotina viene ampiamente metabolizzata in numerosi metaboliti, tutti meno attivi del composto originario. Il metabolismo della nicotina avviene principalmente nel fegato, ma anche nel polmone e nel rene. La nicotina viene metabolizzata principalmente in cotinina ma anche in nicotina N<sup>2</sup>-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e i suoi livelli ematici sono 10 volte più elevati della nicotina. La cotinina viene ulteriormente ossidata in trans-3'-idrocotina, che è il metabolita più abbondante della nicotina nelle urine. Sia la nicotina che la cotinina sono soggette a glucuronidazione.

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (intervallo 1-4 ore). La clearance totale di nicotina varia da circa 60 a 89 l/hr. Si stima che la clearance non renale della nicotina sia circa il 75% della clearance totale. La nicotina e suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale della nicotina immodificata è altamente dipendente dal pH delle urine, con una maggiore escrezione al pH acido.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità generale della nicotina è ben nota e viene presa in considerazione nella posologia raccomandata. La nicotina non ha mostrato potenziale di mutagenesi in saggi appropriati. I risultati dei saggi di carcinogenesi non hanno fornito chiara evidenza di un effetto cancerogeno della nicotina. Negli studi su animali in gravidanza, la nicotina ha mostrato tossicità materna e conseguente lieve tossicità per il feto. Gli effetti additivi includevano ritardo nella crescita pre- e postnatale e ritardo e alterazioni nello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale.

Sono stati notati effetti solo in seguito ad un'esposizione alla nicotina a livelli superiori a quelli conseguenti all'uso raccomandato di Nicotina Perrigo. Gli effetti sulla fertilità non sono stati stabiliti.

Il confronto dell'esposizione sistemica necessaria a provocare queste risposte avverse derivanti dai sistemi di test preclinici con quella associata all'uso raccomandato di Nicotina Perrigo indica che il rischio potenziale è basso e superato dal beneficio dimostrabile della terapia a base di nicotina per smettere di fumare. Tuttavia, Nicotina Perrigo deve essere usato dalle donne in gravidanza solo su consiglio del medico in caso di fallimento di altre forme di trattamento.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Con questa domanda il richiedente non intende aumentare l'uso generale di questa sostanza farmaceutica, poiché il prodotto non viene immesso sul mercato con una nuova indicazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Magnesio stearato  
Sodio alginato  
Gomma xanthan  
Bicarbonato di potassio  
Sodio carbonato anidro  
Aspartame  
Aroma di menta piperita.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi in blister in ACLAR/PVC/AL.  
21 mesi in blister in COC/PVdC/AL

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto>**

Laminato chiaro e incolore comprendente: 76 micron UltRx3000 ACLAR/Adesivo/ 254 micron PVC confezione blister comprendente 20 micron foglio di alluminio con lacca sigillata a caldo.

Laminato chiaro e incolore comprendente: 60 micron PVC/240 micron COC (Cyclic Olefin Copolymer) / 90gsm PVdC confezione blister comprendente 20 micron foglio di alluminio con lacca sigillata a caldo.

Ogni confezione contiene 36 o 72 pastiglie in una scatola di cartone.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Wrafton Laboratories Limited  
Exter Road, Wrafton, Braunton, Devon  
EX33 3DL  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 042649018 "2mg pastiglie" 36 pastiglie in blister ACLAR/PVC/Al  
AIC n. 042649020 "2mg pastiglie" 36 pastiglie in blister COC/PVdC/Al  
AIC n. 042649032 "2mg pastiglie" 72 pastiglie in blister ACLAR/PVC/Al  
AIC n. 042649044 "2mg pastiglie" 72 pastiglie in blister COC/PVdC/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

<[Completare con i dati nazionali]>

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<[Completare con i dati nazionali]>



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nicotina Perrigo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni pastiglia contiene 4 mg di nicotina (come 26,66 mg di nicotina resinato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia.

Pastiglia color crema/bianca, biconvessa, rotonda, con impresso "L873".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nicotina Perrigo è indicato per il trattamento della dipendenza da tabacco, mediante riduzione dei sintomi da astinenza da nicotina, incluso il desiderio intenso, associato alla cessazione del fumo. L'obiettivo finale è la cessazione permanente dell'uso di tabacco.

Nicotina Perrigo deve essere utilizzato preferibilmente in associazione ad un programma comportamentale di supporto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Adulti (età pari o superiore ai 18 anni):**

Gli utilizzatori devono sforzarsi di smettere completamente di fumare durante il trattamento con Nicotina Perrigo.

Regime di trattamento raccomandato:

<b>Fase 1 Settimane 1-6</b>	<b>Fase 2 Settimane 7-9</b>	<b>Fase 3 Settimane 10-12</b>
Periodo iniziale di trattamento	Periodo di riduzione graduale del trattamento	Periodo di riduzione graduale del trattamento
1 pastiglia ogni 1-2 ore	1 pastiglia ogni 2-4 ore	1 pastiglia ogni 4-8 ore

Durante le settimane 1-6 si raccomanda di utilizzare un minimo di 9 pastiglie al giorno. Non si devono superare le 15 pastiglie al giorno.

Per riuscire a non fumare per oltre 12 settimane, gli utilizzatori possono prendere 1-2 pastiglie al giorno solo nelle occasioni in cui sono fortemente tentati di fumare.

L'impiego delle pastiglie non deve superare i 6 mesi. Se gli utilizzatori necessitano di ulteriore trattamento, occorre consultare un operatore sanitario.

Una terapia comportamentale, il consiglio e il supporto normalmente aumentano la percentuale di successo.

#### *Popolazione pediatrica*

Nicotina Perrigo deve essere utilizzato negli adolescenti (12-17 anni) solo dietro consiglio medico.

Nicotina Perrigo è controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni nell'indicazione per il trattamento della dipendenza da nicotina (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Nicotina Perrigo è adatta per i fumatori che fumano la prima sigaretta del giorno meno di 30 minuti dopo il risveglio.

Si deve mettere una pastiglia in bocca e lasciarla sciogliere. Periodicamente la pastiglia deve essere spostata da un lato all'altro della bocca e l'operazione va ripetuta finché la pastiglia non si è completamente sciolta (circa 20-30 minuti). La pastiglia non deve essere masticata o ingerita intera.

Non si deve mangiare o bere con la pastiglia in bocca. I liquidi che riducono il pH della bocca quali caffè, succhi e bevande analcoliche possono diminuire l'assorbimento di nicotina nel cavo orale. Per ottimizzare il massimo assorbimento di nicotina questi liquidi devono essere evitati fino a 15 minuti prima di usare la pastiglia.

### **4.3 Controindicazioni**

Nicotina Perrigo è controindicato in:

- ipersensibilità al principio attivo (nicotina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- bambini al di sotto dei 12 anni e
- non fumatori
- pazienti affetti da fenilchetonuria
- pazienti con angina pectoris, angina di Prinzmetal o grave aritmia cardiaca instabile o ingravescente.
- pazienti che hanno sofferto di recente di infarto miocardico o accidente cerebrovascolare.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I rischi associati alla terapia sostitutiva a base di nicotina sono sostanzialmente superati virtualmente in tutte le circostanze dai pericoli del fumo continuato.

I seguenti pazienti devono essere trattati solo dietro consiglio medico: pazienti con patologie cardiovascolari (anche non ospedalizzati), con ipertensione non controllata o con diabete insulino-dipendente.

*Diabete mellito:* I pazienti con diabete mellito devono essere consigliati di monitorare i livelli di glicemia più attentamente del solito quando iniziano una terapia sostitutiva a base di nicotina poiché le catecolamine rilasciate dalla nicotina possono influenzare il metabolismo dei carboidrati.

*Reazioni allergiche:* Sensibilità ad angioedema e orticaria.

Per i pazienti affetti dalle seguenti condizioni deve essere stabilito il profilo rischio/beneficio da un operatore sanitario qualificato:

*Compromissione renale ed epatica:* Usare con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave e/o compromissione renale grave poiché la clearance della nicotina o dei suoi metaboliti può essere ridotta con un aumento dei potenziali avversi.

*Feocromocitoma e ipertiroidismo non controllato:* usare con cautela in pazienti con ipertiroidismo non controllato o feocromocitoma poiché la nicotina causa rilascio di catecolamine.

*Malattia gastrointestinale:* L'ingestione di nicotina può esacerbare i sintomi nei pazienti affetti da esofagite, ulcere gastriche o peptiche e la terapia sostitutiva a base di nicotina per via orale deve essere usata con cautela in queste condizioni. Sono state riferite stomatiti ulcerose.

*Pericolo nei bambini piccoli:* Dosi di nicotina tollerate da fumatori adulti e adolescenti possono produrre grave tossicità nei bambini piccoli che può essere fatale. I prodotti che contengono nicotina non devono essere lasciati dove possono essere oggetto di abuso, manipolazione o ingestione da parte dei bambini.

*Smettere di fumare:* Gli idrocarburi aromatici policiclici contenuti nel fumo di tabacco inducono il metabolismo dei farmaci catalizzato da CYP 1A2 (e possibilmente CYP 1A1). Quando un fumatore smette di fumare ciò può causare un rallentamento del metabolismo e un conseguente aumento dei livelli ematici di questi farmaci.

*Dipendenza trasmessa:* La dipendenza trasmessa è rara ed è sia meno dannosa che più facile da interrompere rispetto alla dipendenza dal fumo.

*Fenilchetonuria:* Nicotina Perrigo non contiene zucchero, ma contiene aspartame, che si metabolizza in fenilalanina. Ciò ha particolare rilevanza nei soggetti con fenilchetonuria.

*Contenuto di sodio:* Ogni pastiglia contiene 15 mg di sodio. I soggetti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio devono tenerne conto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state stabilite in maniera definitiva interazioni clinicamente rilevanti tra la terapia sostitutiva a base di nicotina e altri medicinali, tuttavia è possibile che la nicotina aumenti gli effetti emodinamici dell'adenosina.

##### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Il fumo in gravidanza è associato a rischi quali ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro o morte neonatale. Smettere di fumare è il modo più efficace per migliorare la salute sia della fumatrice incinta sia del suo bambino, ma ancora più importante è riuscire a smettere all'inizio della gravidanza. Idealmente la donna deve riuscire a smettere di fumare senza terapia sostitutiva a base di nicotina. Tuttavia, per le donne incapaci di smettere da sole, la terapia sostitutiva a base di nicotina può essere raccomandata da un operatore sanitario per riuscire a smettere rapidamente. Il rischio causato dall'uso di una terapia sostitutiva a base di nicotina al feto è inferiore a quello previsto per il fumo di tabacco, per via di una minore concentrazione massima di nicotina nel plasma e di nessuna esposizione agli idrocarburi policiclici e al monossido di carbonio.

Tuttavia, poiché la nicotina passa nel feto influenzandone i movimenti respiratori e ha un effetto dose-dipendente sulla circolazione feto-placentare, la decisione di ricorrere ad una terapia sostitutiva a base di nicotina deve essere presa il prima possibile nel corso della gravidanza. Lo scopo è quello di utilizzare la terapia sostitutiva a base di nicotina solo per 2-3 mesi.

Possono essere preferibili prodotti a dosi intermittenti poiché di solito forniscono una dose giornaliera inferiore di nicotina rispetto ai cerotti. Tuttavia i cerotti possono essere preferiti se la donna soffre di nausea durante la gravidanza.

### **Allattamento**

La nicotina proveniente dal fumo e dalla terapia sostitutiva a base di nicotina si ritrova nel latte materno. Tuttavia, la quantità di nicotina cui viene esposto il lattante è relativamente piccola e meno pericolosa del fumo passivo cui sarebbe altrimenti esposto. Idealmente la donna deve riuscire a smettere di fumare senza terapia sostitutiva a base di nicotina. Tuttavia, per le donne incapaci di smettere da sole, la terapia sostitutiva a base di nicotina può essere raccomandata da un operatore sanitario per riuscire a smettere rapidamente. L'uso di preparazioni contenenti terapia sostitutiva a base di nicotina a dosi intermittenti, rispetto ai cerotti, può minimizzare la quantità di nicotina nel latte materno poiché il tempo tra le somministrazioni della terapia sostitutiva a base di nicotina e l'allattamento può essere esteso il più possibile. Le donne devono cercare di allattare appena prima di assumere il prodotto.

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

Nicotina Perrigo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La terapia sostitutiva a base di nicotina può causare reazioni avverse simili a quelle associate alla nicotina somministrata per altre vie, incluso il fumo. Queste possono essere attribuite agli effetti farmacologici della nicotina, che sono dose-dipendenti. Alle dosi raccomandate, non sono stati rilevati effetti avversi gravi causati da Nicotina Perrigo. L'eccessivo consumo di Nicotina Perrigo da parte di coloro che non sono abituati ad inalare fumo di tabacco potrebbe portare a nausea, svenimento o cefalea.

Alcuni dei sintomi riferiti quali depressione, irritabilità, ansia e insonnia possono essere correlati ai sintomi di astinenza associati alla sospensione del fumo. I soggetti che smettono di fumare, indipendentemente dal mezzo scelto, possono attendersi cefalea, capogiro, disturbi del sonno, tosse aumentata o raffreddore.

### **Eventi avversi correlati in eccesso nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo in uno studio controllato**

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari <1/10.000: reazioni anafilattiche

Patologie delle piastrine e della coagulazione

Non comuni >1/1000; <1/100: sanguinamento gengivale; epistassi

Disturbi psichiatrici

Comuni >1/100; <1/10: insonnia; ansia; irritabilità; aumento dell'appetito

Non comuni >1/1000; <1/100: rabbia; ansia aggravata; sogni anormali; fame anormale; sbalzi d'umore; stato di allerta

#### Patologie del sistema nervoso centrale e periferico

Comuni >1/100; <1/10: cefalea

Non comuni >1/1000; <1/100: sensazione di stordimento mentale; intorpidimento localizzato

#### Patologie della frequenza e del ritmo cardiaco

Non comuni >1/1000; <1/100: palpitazioni aggravate; palpitazioni; tachicardia

#### Patologie vascolari (extracardiache)

Non comuni >1/1000; <1/100: disturbi vascolari; vampate; cute arrossata

#### Patologie del sistema respiratorio

Comuni >1/100; <1/10: faringite

Non comuni >1/1000; <1/100: laringismo; asma aggravato; infezione delle basse vie aeree; tosse; irritazione nasale; irritazione della gola; congestione nasale

#### Patologie del sistema gastrointestinale

Molto comuni >1/10: nausea

Comuni >1/100; <1/10: vomito; dispepsia, pirosi, indigestione; singhiozzo; irritazione della bocca, ulcerazione della bocca; ulcerazione della lingua; diarrea; eruttazione; flatulenza

Non comuni >1/1000; <1/100: ulcera peptica; disfagia; dispepsia aggravata; reflusso gastroesofageo; ernia iatale; esofagite; eruttazione; ulcerazione delle mucosa della bocca; borborigmo; labbra secche; gola secca; disturbi della gola; mal di denti

#### Sensi speciali, altre patologie

Non comuni >1/1000; <1/100: parageusia, gusto metallico; alterazione del gusto

#### Patologie della cute e annessi

Non comuni >1/1000; <1/100: eritema; prurito; eruzione cutanea; reazione cutanea localizzata; aumentata sudorazione

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico

Non comuni >1/1000; <1/100: dolore alla mandibola

#### Patologie del sistema urinario

Non comuni >1/1000; <1/100: nicturia

#### Organismo in generale – patologie generali

Non comuni >1/1000; <1/100: effetto di sovradosaggio; dolore; dolore alle gambe; edema alle gambe

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

## 4.9 Sovradosaggio

*Sintomi:* è stato stimato che la dose minima letale di nicotina in un uomo con scarsa tolleranza è da 40 a 60 mg. I sintomi di avvelenamento acuto da nicotina includono nausea, salivazione, dolore addominale, diarrea, sudorazione, cefalea, udito disturbato e debolezza marcata. In casi estremi, questi sintomi possono essere seguiti da ipotensione, polso rapido, debole o irregolare, difficoltà respiratorie, prostrazione, collasso circolatorio e convulsioni terminali.

*Gestione del sovradosaggio:* Si deve interrompere immediatamente qualsiasi assunzione di nicotina e il paziente deve essere trattato in maniera sintomatica. Se necessario, deve essere istituita la respirazione artificiale. Il carbone attivo riduce l'assorbimento gastro-intestinale di nicotina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: NO 7B A01 farmaci usati nella dipendenza da nicotina

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici nel sistema nervoso centrale e periferico e ha effetti pronunciati sul sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Quando viene consumata nei prodotti a base di tabacco, ha dimostrato di creare dipendenza e l'astinenza è legata al desiderio di nicotina e a sintomi da astinenza. Questi includono urgenza di fumare, umore depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, irrequietezza, aumento dell'appetito o di peso corporeo. Le pastiglie sostituiscono parte della nicotina fornita dal tabacco e contribuiscono a ridurre la gravità del desiderio di nicotina e dei sintomi da astinenza.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nicotina Perrigo si dissolve completamente nella cavità orale e l'intera quantità di nicotina contenuta nella pastiglia diventa così disponibile per l'assorbimento nella bocca e l'ingestione. Il completo scioglimento di Nicotina Perrigo viene raggiunto di solito in 20-30 minuti. Le concentrazioni plasmatiche massime di nicotina raggiunte dopo una dose singola sono di circa 4,4 ng/ml. Con la somministrazione ogni 1,5 ore le concentrazioni di picco e di valle allo stato stazionario sono rispettivamente 12,7 e 9,4 ng/ml. L'ingestione di Nicotina Perrigo senza seguire le istruzioni di somministrazione (masticata, trattenuta in bocca e ingerita; masticata e immediatamente ingerita) non causano un assorbimento più rapido o più elevato, tuttavia viene comunque assorbita una quantità sostanziale di nicotina (80-93%).

Poiché il legame con le proteine plasmatiche è basso (4,9% - 20%) il volume di distribuzione della nicotina è grande (2,5 l/kg). La distribuzione della nicotina nei tessuti è pH dipendente; le concentrazioni più elevate si trovano nel cervello, nello stomaco, nei reni e nel fegato.

La nicotina viene ampiamente metabolizzata in numerosi metaboliti, tutti meno attivi del composto originario. Il metabolismo della nicotina avviene principalmente nel fegato, ma anche nel polmone e nel rene. La nicotina viene metabolizzata principalmente in cotinina ma anche in nicotina N'-ossido. La cotinina ha un'emivita di 15-20 ore e i suoi livelli ematici sono 10 volte più elevati della nicotina. La cotinina viene ulteriormente ossidata in trans-3'-idrocotina, che è il metabolita più abbondante della nicotina nelle urine. Sia la nicotina che la cotinina sono soggette a glucuronidazione.

L'emivita di eliminazione della nicotina è di circa 2 ore (intervallo 1-4 ore). La clearance totale di nicotina varia da circa 60 a 89 l/hr. Si stima che la clearance non renale della nicotina sia circa il 75% della clearance totale. La nicotina e suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente nelle urine. L'escrezione renale della nicotina immodificata è altamente dipendente dal pH delle urine, con una maggiore escrezione al pH acido.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità generale della nicotina è ben nota e viene presa in considerazione nella posologia raccomandata. La nicotina non ha mostrato potenziale di mutagenesi in saggi appropriati. I risultati dei saggi di carcinogenesi non hanno fornito chiara evidenza di un effetto cancerogeno della nicotina. Negli studi su animali in gravidanza, la nicotina ha mostrato tossicità materna e conseguente lieve

tossicità per il feto. Gli effetti additivi includevano ritardo nella crescita pre- e postnatale e ritardo e alterazioni nello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale.

Sono stati notati effetti solo in seguito ad un'esposizione alla nicotina a livelli superiori a quelli conseguenti all'uso raccomandato di Nicotina Perrigo. Gli effetti sulla fertilità non sono stati stabiliti.

Il confronto dell'esposizione sistemica necessaria a provocare queste risposte avverse derivanti dai sistemi di test preclinici con quella associata all'uso raccomandato di Nicotina Perrigo indica che il rischio potenziale è basso e superato dal beneficio dimostrabile della terapia a base di nicotina per smettere di fumare. Tuttavia, Nicotina Perrigo deve essere usato dalle donne in gravidanza solo su consiglio del medico in caso di fallimento di altre forme di trattamento.

#### Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Con questa domanda il richiedente non intende aumentare l'uso generale di questa sostanza farmaceutica, poiché il prodotto non viene immesso sul mercato con una nuova indicazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Magnesio stearato  
Sodio alginato  
Gomma xanthan  
Bicarbonato di potassio  
Sodio carbonato anidro  
Aspartame  
Aroma di menta piperita.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi in blister in ACLAR/PVC/AL.  
21 mesi in blister in COC/PVdC/AL

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore < strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

Laminato chiaro e incolore comprendente: 76 micron UlRx3000 ACLAR/Adesivo/ 254 micron PVC confezione blister comprendente 20 micron foglio di alluminio con lacca sigillata a caldo.

Laminato chiaro e incolore comprendente: 60 micron PVC/240 micron COC (Cyclic Olefin Copolymer) / 90gsm PVdC confezione blister comprendente 20 micron foglio di alluminio con lacca sigillata a caldo.

Ogni confezione contiene 36 o 72 pastiglie in una scatola di cartone.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Wrafton Laboratories Limited  
Exter Road, Wrafton, Braunton, Devon  
EX33 3DL  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 042649057 "4mg pastiglie" 36 pastiglie in blister ACLAR/PVC/Al  
AIC n. 042649069 "4mg pastiglie" 36 pastiglie in blister COC/PVdC/Al  
AIC n. 042649071 "4mg pastiglie" 72 pastiglie in blister ACLAR/PVC/Al  
AIC n. 042649083 "4mg pastiglie" 72 pastiglie in blister COC/PVdC/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

<[Completare con i dati nazionali]>

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<[Completare con i dati nazionali]>