Champix

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg comprimés pelliculés
CHAMPIX 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 0,5 mg contient 0,5 mg de varénicline (sous forme de tartrate).
Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé à 0,5 mg de 4 mm x 8 mm: comprimé blanc, biconvexe, en forme de capsule, gravé avec « Pfizer » sur une face et « CHX 0.5 » sur l'autre face.

Comprimé pelliculé à 1 mg de 5 mm x 10 mm: comprimé bleu clair, biconvexe, en forme de capsule, gravé avec « Pfizer » sur une face et « CHX 1.0 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CHAMPIX est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée est de 1 mg de varénicline deux fois par jour après une semaine d'augmentation posologique comme suit :

Jours 1 – 3 :	0,5 mg une fois par jour
Jours 4 – 7 :	0,5 mg deux fois par jour
Jour 8 – fin du traitement :	1 mg deux fois par jour

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de CHAMPIX doit habituellement débuter 1 à 2 semaines avant cette date (voir rubrique 5.1). Les patients doivent être traités par CHAMPIX durant 12 semaines.

Pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 semaines, une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines par CHAMPIX à 1 mg deux fois par jour peut être envisagée pour le maintien de l'abstinence (voir rubrique 5.1).

Une approche progressive du sevrage tabagique par CHAMPIX doit être envisagée chez les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer brutalement ou qui ne le souhaitent pas. Les patients doivent diminuer leur consommation de tabac pendant les 12 premières semaines de traitement et arrêter à la fin de la période de traitement. Les patients doivent ensuite continuer à prendre CHAMPIX pendant 12 semaines supplémentaires pour atteindre une durée totale de traitement de 24 semaines (voir rubrique 5.1).

Les patients motivés et qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer lors de leur précédent traitement par CHAMPIX ou qui ont rechuté après le traitement peuvent bénéficier d'une nouvelle tentative de sevrage avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1).

La dose pourra être réduite à 0,5 mg deux fois par jour de façon temporaire ou permanente chez les patients qui ne peuvent tolérer les effets indésirables de CHAMPIX.

Dans le traitement du sevrage tabagique, le risque de reprise du tabagisme est élevé dans la période suivant immédiatement la fin du traitement. Pour les patients à haut risque de rechute, un arrêt progressif peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). Comme le patient âgé a plus de risques de présenter une fonction rénale diminuée, les prescripteurs devront tenir compte de l'état de la fonction rénale du patient âgé.

Insuffisant rénal
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal léger (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ≤ 80 ml/min) à modéré (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min et ≤ 50 ml/min).

Chez les insuffisants rénaux modérés présentant des effets indésirables non tolérés, la posologie peut être réduite à 1 mg une fois par jour.

Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), la dose recommandée de CHAMPIX est de 1 mg une fois par jour. L'administration doit débuter par 0,5 mg une fois par jour durant les 3 premiers jours, puis être augmentée à 1 mg une fois par jour. En raison de l'expérience clinique limitée de CHAMPIX chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
L'utilisation de CHAMPIX n'est pas recommandée pour la population pédiatrique car son efficacité dans cette population n'a pas été démontrée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration
CHAMPIX est à utiliser par voie orale et les comprimés de CHAMPIX doivent être avalés entiers avec de l'eau.

CHAMPIX peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet du sevrage tabagique

Les modifications physiologiques résultant du sevrage tabagique, avec ou sans traitement par CHAMPIX, peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de certains médicaments ; un ajustement posologique de ces médicaments pourrait être nécessaire (exemples : théophylline, warfarine et insuline). Comme le tabagisme a un effet inducteur sur le CYP1A2, le sevrage tabagique peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques des substrats du CYP1A2.

Symptômes neuropsychiatriques

Des modifications du comportement ou pensée anormale, de l'anxiété, une psychose, des sautes d'humeur, un comportement agressif, une dépression, des idées et comportements suicidaires et des tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX depuis sa commercialisation.

Une vaste étude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée contre placebo a été menée pour comparer le risque de survenue d'événements neuropsychiatriques graves chez les patients présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique traités pour le sevrage tabagique par varénicline, bupropion, produit de substitution nicotinique en patch (PSN) ou placebo. Le critère primaire d'évaluation de la sécurité était la combinaison d'événements indésirables neuropsychiatriques ayant été signalés depuis la commercialisation de ces produits.

L'utilisation de varénicline chez les patients présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique n'a pas été associée à une augmentation du risque d'événements indésirables neuropsychiatriques graves inclus dans le critère primaire d'évaluation composite par rapport au placebo (voir rubrique 5.1 **Propriétés pharmacodynamiques** - *Etude chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique*).

Une humeur dépressive, rarement associée à des idées suicidaires et à des tentatives de suicide peut être un symptôme de manque de nicotine.

Les cliniciens doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes neuropsychiatriques graves chez les patients essayant d'arrêter de fumer avec ou sans traitement. Si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent pendant le traitement par varénicline, les patients doivent arrêter de prendre la varénicline immédiatement et consulter un professionnel de santé pour procéder à une ré-évaluation du traitement.

Antécédents de maladie psychiatrique

Le sevrage tabagique, avec ou sans pharmacothérapie, a été associé à une exacerbation des maladies psychiatriques sous-jacentes (par ex. dépression).

Les études conduites sur le sevrage tabagique avec CHAMPIX ont fourni des données chez les patients présentant des antécédents de maladies psychiatriques (voir rubrique 5.1).

Lors d'un essai clinique sur le sevrage tabagique, les événements indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique que chez les patients ne présentant pas d'antécédents de maladie psychiatrique, indépendamment du type de traitement reçu (voir rubrique 5.1).

La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique et les patients doivent être informés en conséquence.

Crises convulsives

Dans les essais cliniques et depuis sa commercialisation, des cas de crises convulsives ont été rapportés chez des patients traités par CHAMPIX présentant ou non des antécédents de crises convulsives. CHAMPIX doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de crises convulsives ou d'autres affections qui abaissent potentiellement le seuil épileptogène.

Arrêt du traitement

A la fin du traitement, l'arrêt de CHAMPIX a été associé à une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression, et/ou de l'insomnie pour tout au plus 3% des patients. Le prescripteur doit informer le patient en conséquence et discuter ou envisager la nécessité d'un arrêt progressif.

Événements cardiovasculaires

Les patients qui prennent du CHAMPIX doivent être informés de rapporter à leur médecin l'apparition de nouveaux symptômes cardiovasculaires ou l'aggravation de symptômes cardiovasculaires préexistants et de contacter immédiatement un service médical d'urgence s'ils présentent les signes et symptômes d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 5.1).

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas de réaction d'hypersensibilité dont des œdèmes de Quincke ont été rapportés chez les patients traités par varénicline. Les signes cliniques ont inclus des œdèmes de la face/gonflements du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou (gorge

et larynx) et des extrémités. De rares cas d'œdèmes de Quincke mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une intervention médicale urgente en raison d'une détresse respiratoire ont été rapportés. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter le traitement par varénicline et contacter un professionnel de santé immédiatement.

Réactions cutanées

Depuis la commercialisation, ont été aussi rapportés chez des patients traités par varénicline des cas de réactions cutanées rares mais sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe. Comme ces réactions cutanées peuvent mettre en jeu le pronostic vital, les patients doivent interrompre leur traitement aux premiers signes d'éruption ou de réaction cutanée et contacter un professionnel de santé immédiatement.

Excipient

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

D'après les caractéristiques de la varénicline et l'expérience clinique disponible à ce jour, CHAMPIX n'a pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique de CHAMPIX ou des médicaments cités ci-dessous administrés de façon concomitante n'est nécessaire.

Les études *in vitro* ont montré qu'il est peu probable que la varénicline altère les paramètres pharmacocinétiques des composés qui sont essentiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

De plus, puisque le métabolisme contribue à moins de 10% de la clairance de la varénicline, il est peu probable que les principes actifs connus pour avoir un effet sur le cytochrome P450 modifient les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline (voir rubrique 5.2). Par conséquent un ajustement posologique de CHAMPIX n'est en principe pas requis.

Les études *in vitro* montrent que la varénicline n'inhibe pas les protéines de transport rénal humaines aux concentrations thérapeutiques. Par conséquent, il est peu probable que les principes actifs qui sont éliminés par sécrétion rénale (p.ex. metformine – voir ci-dessous) soient affectés par la varénicline.

Metformine

La varénicline n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques de la metformine. La metformine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline.

Cimétidine

L'administration concomitante de cimétidine et de varénicline a augmenté l'exposition systémique à la varénicline de 29 % en raison d'une réduction de la clairance rénale de la varénicline. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'administration concomitante de cimétidine chez les sujets avec une fonction rénale normale ou chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, l'utilisation concomitante de cimétidine et de varénicline doit être évitée.

Digoxine

La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine.

Warfarine

La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine. Le temps de prothrombine (INR) n'a pas été affecté par la varénicline. Le sevrage tabagique en lui-même peut entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la warfarine (voir rubrique 4.4).

Alcool

Les données cliniques sur une interaction potentielle entre l'alcool et la varénicline sont limitées. Depuis sa commercialisation, des cas d'augmentation des effets enivrants de l'alcool ont été rapportés chez des patients traités par la varénicline. La relation de cause à effet entre ces événements et l'utilisation de la varénicline n'a été établie.

Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique

Bupropion
La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du bupropion.

Produits de substitution nicotinique (PSN)
Lorsque la varénicline et un PSN transdermique ont été administrés de façon concomitante à des fumeurs pendant 12 jours, une diminution statistiquement significative de la pression artérielle systolique moyenne (2,6 mm Hg en moyenne), mesurée le dernier jour de l'étude, a été observée. Dans cette étude, l'incidence des nausées, des céphalées, des vomissements, des sensations vertigineuses, de la dyspepsie et de la fatigue a été plus élevée avec l'association qu'avec le PSN administré seul.

La tolérance et l'efficacité de CHAMPIX associé à d'autres traitements du sevrage tabagique n'ont pas été étudiées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, ou de toxicité fœtale ou néonatale de la varénicline (voir rubrique 5.1).

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la varénicline pendant la grossesse (voir rubrique 5.1).

Allaitement

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal suggèrent que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. La décision soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par CHAMPIX, tiendra compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par CHAMPIX pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet de la varénicline sur la fécondité.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de fécondité chez des rats mâles et femelles n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

CHAMPIX peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

CHAMPIX peut entraîner des sensations vertigineuses, une somnolence et une perte de connaissance transitoire, et peut par conséquent influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ou de ne pas s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses, tant qu'ils ne savent pas si ce médicament modifie leur aptitude à pratiquer ces activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes. Par exemple, humeur dysphorique ou dépressive ; insomnie, irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; difficultés de concentration ; agitation ; diminution de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ont été rapportés chez des patients essayant d'arrêter de fumer. Aucune action n'a été tentée que ce soit dans le plan ou dans l'analyse des études de CHAMPIX pour différencier les effets indésirables associés au traitement par le médicament de l'étude et les effets pouvant être associés au sevrage en nicotine. Les effets indésirables médicamenteux proviennent de l'évaluation de données issues d'études de phase 2 et 3, menées avant la commercialisation et actualisées d'après des données regroupées issues de 18 études contrôlées par placebo, menées avant et après la commercialisation et comprenant environ 5 000 patients traités par la varénicline.

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période de titration initiale, l'évènement indésirable le plus fréquemment rapporté a été la nausée (28,6%). Dans la majorité des cas, la nausée apparaissait au début de la phase de traitement, était légère à modérée en intensité et a rarement entraîné l'arrêt du traitement.

Résumé tabulé des effets indésirables
Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de sévérité.

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables médicamenteux**
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite

Fréquent	Bronchite, sinusite
Peu fréquent	Infection fongique, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Diminution du nombre de plaquettes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Hyperglycémie
Rare	Diabète, polydipsie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Idées suicidaires, agression, panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido
Rare	Psychose, somnambulisme, comportement anormal, dysphorie, bradypsychie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie
Peu fréquent	Crise convulsive, tremblements, léthargie, hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, hypertonie, dysarthrie, anomalie de la coordination, hypogueusie, trouble du sommeil lié au rythme circadien
Fréquence indéterminée	Perte de connaissance transitoire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite, douleur oculaire
Rare	Scotome, coloration anormale de la sclère, mydriase, photophobie, myopie, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque
Rare	Fibrillation auriculaire, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Inflammation respiratoire haute, congestion des voies respiratoires, dysphonie, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion des sinus, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée
Rare	Douleur laryngée, ronflement
Affections gastro-intestinales	

Très fréquent	Nausées
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale
Peu fréquent	Émission de selles sanglantes, gastrite, modification du transit intestinal, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale
Rare	Hématémèse, fèces anormales, langue chargée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit
Peu fréquent	Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Rare	Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie
Peu fréquent	Spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique du thorax
Rare	Raideur articulaire, syndrome de Tietze
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie, nycturie
Rare	Glycosurie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Ménorragie
Rare	Leucorrhée, dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur thoracique, fatigue
Peu fréquent	Gêne thoracique, syndrome grippal, pyrexie, asthénie, malaise
Rare	Sensation de froid, kyste
Investigations	
Fréquent	Perturbation du bilan hépatique
Rare	Analyse du liquide séminal anormale, augmentation de la protéine C réactive, diminution de la calcémie

* Les fréquences sont estimées sur la base d'une étude observationnelle de cohorte

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 :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques menés avant la commercialisation.

En cas de surdosage, les mesures standards de prise en charge doivent être instituées en fonction des besoins.

La varénicline a été éliminée par dialyse chez des patients en insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2) ; toutefois il n'existe aucune expérience de dialyse après un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux ; médicaments utilisés dans les troubles addictifs ; Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : N07BA03

Mécanisme d'action

La varénicline se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine α4β2, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine α4β2 et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain α4β2 nAChR pour lequel la varénicline a une plus grande affinité. Par conséquent, la varénicline peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs α4β2 et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La varénicline est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs α4β2 (Ki = 0,15 nM) qu'aux autres récepteurs nicotiniques courants (α3β4 Ki = 84 nM, α7 Ki = 620 nM, α1βγδ Ki = 3400 nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiniques (Ki > 1 µM, excepté pour les récepteurs 5-HT3 : Ki = 350 nM).

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité de CHAMPIX dans le sevrage tabagique est le résultat d'une activité agoniste partielle de la varénicline au niveau du récepteur nicotinique α4β2 où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs α4β2 (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité cliniques

Les traitements du sevrage tabagique ont plus de probabilités de succès chez les patients motivés pour arrêter de fumer et qui bénéficient de conseils additionnels et d'un soutien.

L'efficacité de CHAMPIX dans le sevrage tabagique a été démontrée dans 3 essais cliniques impliquant des fumeurs chroniques (≥ 10 cigarettes par jour). Deux mille six cent dix-neuf (2619) patients ont reçu CHAMPIX à la dose d'1 mg deux fois par jour (avec une phase d'augmentation posologique durant la première semaine), 669 patients ont reçu du bupropion à la dose de 150 mg deux fois par jour (également avec une phase d'augmentation posologique) et 684 patients ont reçu un placebo.

Etudes cliniques comparatives
Deux essais cliniques identiques, en double aveugle, ont comparé de manière prospective l'efficacité de CHAMPIX (1 mg deux fois par jour), du bupropion à libération prolongée (150 mg deux fois par jour) et d'un placebo dans le sevrage tabagique. Dans ces études d'une durée de 52 semaines, les patients ont reçu un traitement pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase sans traitement de 40 semaines.

Le critère principal d'évaluation des deux études était le taux d'arrêt continu sur 4 semaines (TAC-4S), de la Semaine 9 jusqu'à la Semaine 12, confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO). L'analyse du critère principal d'évaluation a démontré la supériorité statistique de CHAMPIX au bupropion et au placebo.

Après la phase sans traitement de 40 semaines, le principal critère secondaire d'évaluation pour les deux études était le taux d'abstinence continue (AC) à la Semaine 52. Le taux d'AC a été défini comme la proportion de l'ensemble des sujets traités qui n'a pas fumé (pas même une bouffée de cigarette) entre la Semaine 9 et la Semaine 52 et qui n'a pas eu une mesure du CO expiré ≥ 10 ppm.

Le TAC-4S (Semaines 9 à 12) et le taux d'AC (Semaines 9 à 52) observés dans les Etudes 1 et 2 sont présentés dans le tableau suivant :

	Etude 1 (n = 1022)		Etude 2 (n = 1023)	
	TAC-4S	AC Sem. 9-52	TAC-4S	AC Sem. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropion	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Odds ratio CHAMPIX vs placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme
Dans les Etudes 1 et 2 pendant la phase de traitement, le besoin impérieux de fumer et le manque ont été significativement réduits chez les patients randomisés sous CHAMPIX par rapport au placebo. CHAMPIX a également réduit de manière significative les effets de renforcement du tabagisme qui peuvent perpétuer le comportement tabagique chez les patients qui fument au cours du traitement par rapport au placebo. Les effets de la varénicline sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme n'ont pas été mesurés durant la phase de suivi sans traitement à long terme.

Etude sur le maintien de l'abstinence
La troisième étude a évalué le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par CHAMPIX sur le maintien de l'abstinence. Les patients de cette étude (n = 1927) ont reçu CHAMPIX à la dose d'1 mg deux fois par jour en ouvert pendant 12 semaines. Les patients qui avaient arrêté de fumer à la Semaine 12 ont ensuite été randomisés pour recevoir soit CHAMPIX (1 mg deux fois par jour) soit un placebo pendant 12 semaines supplémentaires pour une durée totale de l'étude de 52 semaines.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le taux d'abstinence continue confirmé par la mesure du CO de la Semaine 13 à la Semaine 24 dans la phase de traitement en double aveugle. Le principal critère secondaire d'évaluation était le taux d'abstinence continue (AC) de la Semaine 13 à la Semaine 52.

Cette étude a démontré le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par CHAMPIX à la dose d'1 mg deux fois par jour pour le maintien du sevrage tabagique par rapport au placebo. La supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le taux d'AC s'est maintenue jusqu'à la Semaine 52. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Taux d'abstinence continue chez les patients traités par Champix versus placebo

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	*Différence* (IC 95%)	*Odds ratio* (IC 95%)
AC* Sem. 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8% (15,4% – 26,2%)	2,47 (1,95 – 3,15)
AC* Sem. 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9% (1,4% – 12,5%)	1,35 (1,07 – 1,70)

*AC : taux d'abstinence continue

L'expérience clinique actuellement limitée de CHAMPIX dans la population noire ne permet pas de déterminer l'efficacité clinique dans cette population.

Date d'arrêt flexible entre les semaines 1 et 5
L'efficacité et la sécurité de la varénicline ont été évaluées chez des fumeurs qui avaient une date d'arrêt flexible située entre les semaines 1 et 5 de traitement. Dans cette étude de 24 semaines, les patients ont reçu 12 semaines de traitement suivies de 12 semaines sans traitement. Les TAC sur 4 semaines (semaines 9-12) observés pour la varénicline et le placebo étaient respectivement de 53, 9% et 19,4% (différence=34,5%, 95% IC: 27,0% - 42,0%) et les taux d'AC des semaines 9 à 24 étaient de 35,2% (varénicline) contre 12,7% (placebo) (différence=22,5%, 95% IC: 15,8% - 29,1%). Les patients qui ne désirent pas ou qui ne sont pas en mesure de fixer une date d'arrêt cible au cours des semaines 1 et 2 pourront commencer le traitement et choisir ensuite leur propre date d'arrêt dans les 5 semaines après le début du traitement.

Etude sur des sujets traités à nouveau par CHAMPIX
CHAMPIX a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 494 patients ayant déjà tenté d'arrêter de fumer avec

CHAMPIX et n'ayant pas réussi ou ayant rechuté après le traitement. Les sujets qui ont présenté un effet indésirable préoccupant pendant le traitement précédent ont été exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe traité par CHAMPIX 1 mg deux fois par jour (N = 249) ou un groupe placebo (N = 245) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivi jusqu'à 40 semaines après le traitement. Les patients inclus dans cette étude avaient déjà pris CHAMPIX lors d'une précédente tentative de sevrage (pendant une durée de traitement totale de deux semaines minimum), au moins trois mois avant l'inclusion dans l'étude, et avaient recommencé à fumer depuis au moins quatre semaines.

Les patients traités par CHAMPIX présentaient un taux d'abstinence confirmé par la mesure du CO pendant les semaines 9 à 12 et pendant les semaines 9 à 52 supérieur à celui des patients du groupe placebo. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Taux d'abstinence continue chez les patients traités par Champix versus placebo

	CHAMPIX n = 249	Placebo n = 245	Odds ratio (IC 95%), valeur p
AC* Sem. 9-12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34 - 11,55), p < 0,0001
AC* Sem. 9-52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97 - 20,41), p < 0,0001

*AC : taux d'abstinence continue

Approche progressive du sevrage tabagique
CHAMPIX a été évalué dans une étude de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 1 510 sujets qui ne pouvaient pas ou ne voulaient pas arrêter de fumer dans les quatre semaines, mais qui souhaitaient diminuer progressivement leur consommation de tabac pendant une période de 12 semaines précédant l'arrêt. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit 1 mg de CHAMPIX deux fois par jour (n = 760), soit un placebo (n = 750) pendant 24 semaines et ont été suivis après le traitement jusqu'à la semaine 52. Il a été demandé aux sujets de diminuer le nombre de cigarettes d'au moins 50 % d'ici la fin des quatre premières semaines de traitement et de le diminuer encore de 50 % entre la semaine quatre et la semaine huit pour atteindre une abstinence totale après 12 semaines. Après la phase initiale de diminution de 12 semaines, les sujets ont continué le traitement pendant 12 semaines supplémentaires. Les sujets traités par CHAMPIX présentaient un taux d'abstinence continue significativement plus élevé que les sujets recevant le placebo ; les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Taux d'abstinence continue chez les patients traités par Champix versus placebo

	CHAMPIX n = 760	Placebo n = 750	Odds ratio (IC 95 %), valeur p
AC* Sem. 15-24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09 ; 12,53), p < 0,0001
AC* Sem. 21-52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94 ; 5,50), p < 0,0001

*AC : taux d'abstinence continue

Dans cette étude, le profil de sécurité de CHAMPIX correspondait à celui des études menées avant la commercialisation.

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire
CHAMPIX a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des sujets ayant une maladie cardiovasculaire stable (autre que l'hypertension ou en plus d'une hypertension) qui avait été diagnostiquée depuis plus de 2 mois. Les sujets ont été randomisés pour recevoir CHAMPIX 1 mg deux fois par jour (n=353) ou le placebo (n=350) pendant 12 semaines et ont ensuite été suivis pendant 40 semaines après le traitement. Le taux d'arrêt continu sur 4 semaines pour la varénicline et le placebo étaient respectivement de 47.3 % et 14.3 %, et l'abstinence continue de la semaine 9 jusqu'à la semaine 52 était de 19.8 % (varénicline) contre 7.4 % (placebo).

Les cas de décès et les événements cardiovasculaires graves ont été évalués en aveugle par un comité. Les événements évalués suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥ 1 % dans chaque groupe de traitement pendant le traitement (ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement) : infarctus du myocarde non fatal (1.1 % contre 0.3 % pour CHAMPIX et le placebo, respectivement) et hospitalisation pour angine de poitrine (0.6 % contre 1.1 %). Pendant la période de suivi après le traitement jusqu'à la semaine 52, les événements évalués ont inclus un besoin de revascularisation coronarienne (2.0 % contre 0.6 %), une hospitalisation pour angine de poitrine (1.7 % contre 1.1 %) et une maladie vasculaire périphérique (MVP) nouvellement diagnostiquée ou une admission pour une intervention dans le cadre d'une MVP (1.4 % contre 0.6 %). Certains des patients nécessitant une revascularisation coronarienne ont subi l'intervention dans le cadre de la prise en charge d'un infarctus du myocarde non fatal et d'une hospitalisation pour angine de poitrine. Le décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 0.3 % des patients dans le bras CHAMPIX et chez 0.6 % des patients dans le bras placebo pour la durée de l'étude de 52 semaines.

Une méta-analyse regroupant 15 essais cliniques ayant une durée de traitement supérieure ou égale à 12 semaines et comprenant 7002 patients (4190 CHAMPIX, 2812 placebo) a été menée dans le but d'évaluer de façon systématique la tolérance cardiovasculaire de CHAMPIX. L'étude

décrite ci-dessus, portant sur des patients ayant une maladie cardiovasculaire stable, a été incluse à la méta-analyse.

L'analyse principale portant sur la sécurité cardiovasculaire incluait la survenue et le moment où apparaissait le critère d'évaluation combiné suivant : les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE : Major Adverse Cardiovascular Events), comprenant, par définition, le décès d'origine cardiovasculaire, l'IM non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal. Ces événements, inclus dans le critère d'évaluation, ont été évalués en aveugle par un comité indépendant. Globalement, un petit nombre de MACE est survenu au cours du traitement dans les essais regroupés dans la méta-analyse (CHAMPIX 7 [0,17 %] ; placebo 2 [0,07 %]). De plus, un petit nombre de MACE est survenu dans les 30 jours suivant le traitement (CHAMPIX 13 [0,31 %] ; placebo 6 [0,21 %]).

La méta-analyse a montré que l'exposition à CHAMPIX donnait lieu à un rapport des risques de MACE de 2,83 (intervalle de confiance 95 % : 0,76 à 10,55 ; p = 0,12) pour les patients en cours de traitement et de 1,95 (intervalle de confiance 95 % : 0,79 à 4,82 ; p = 0,15) pour les patients dans les 30 jours suivant le traitement. Ces chiffres correspondent à une augmentation estimée de 6,5 évènements MACE et de 6,3 évènements MACE par 1000 patients/années selon l'exposition. Le rapport de risques de MACE était supérieur chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire en plus de leur tabagisme par rapport aux patients ne présentant pas de facteurs de risque cardiovasculaire autres que leur tabagisme. En comparant les bras CHAMPIX et les bras placebo de la méta-analyse, on a observé une similarité des taux de mortalité toutes causes confondues (CHAMPIX 6 [0,14 %] ; placebo 7 [0,25 %]) et de décès d'origine cardiovasculaire (CHAMPIX 2 [0,05 %] ; placebo 2 [0,07 %]).

Étude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique
La sécurité cardiovasculaire (CV) de CHAMPIX a été évaluée au cours de l'étude chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique (étude parent ; voir rubrique 5.1 - Sécurité neuropsychiatrique) et au cours de son étude de suivi sans traitement. L'étude de suivi, qui a évalué la sécurité cardiovasculaire, a inclus 4 595 des 6 293 sujets ayant terminé l'étude parent (N = 8 058) et les a suivis jusqu'à la semaine 52. Parmi tous les sujets traités dans l'étude parent, 1 749 (21,7 %) ont présenté un risque CV moyen et 644 (8,0 %) ont présenté un risque CV élevé, tel que défini par le score de Framingham.

Le critère d'évaluation CV principal était le temps jusqu'aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), comprenant, par définition, le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal au cours du traitement. Les décès et les événements cardiovasculaires ont été évalués en aveugle par un comité indépendant.

Le tableau suivant montre l'incidence des MACE et les rapports de risques *versus* placebo pour tous les groupes de traitement pendant le traitement, et de façon cumulée pour le traitement plus 30 jours et jusqu'à la fin de l'étude.

	CHAMPIX N = 2 016	**Bupropion N = 2 006**	**PSN N = 2 022**	**Placebo N = 2 014**
Pendant le traitement				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Rapport de risques (IC à 95 %) versus placebo	0,29 (0,05 ; 1,68)	0,50 (0,10 ; 2,50)	0,29 (0,05 ; 1,70)	
Pendant le traitement plus 30 jours				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Rapport de risques (IC à 95 %) versus placebo	0,29 (0,05 ; 1,70)	0,51 (0,10 ; 2,51)	0,50 (0,10 ; 2,48)	
Jusqu'à la fin de l'étude				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Rapport de risques (IC à 95 %) versus placebo	0,39 (0,12 ; 1,27)	1,09 (0,42 ; 2,83)	0,75 (0,26 ; 2,13)	

L'utilisation de CHAMPIX, de bupropion, et d'un PSN n'a pas été associée à une augmentation du risque d'effets indésirables CV chez les fumeurs traités jusqu'à 12 semaines et suivis jusqu'à 1 an par rapport au placebo, bien que cette association ne puisse pas être entièrement exclue en raison d'un nombre d'événements relativement faible dans l'ensemble.

Sujets atteints de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée
L'efficacité et la sécurité de CHAMPIX (1 mg deux fois par jour) dans le sevrage tabagique chez les sujets atteints de BPCO légère à modérée, ont été démontrées dans une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo. Dans cette étude de 52 semaines, les patients ont reçu le traitement pendant 12 semaines, prolongées d'une phase de suivi de 40 semaines sans traitement. Le critère principal d'évaluation de l'étude était le taux d'arrêt continu sur 4 semaines (TAC-4S), de la semaine 9 jusqu'à la semaine 12 confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO) et un critère secondaire clé d'évaluation était l'abstinence continue (AC) de la semaine 9 jusqu'à la semaine 52. Le profil de sécurité de la varénicline a été comparable à celui observé dans les études cliniques menées dans la population générale, y compris la sécurité pulmonaire.

Les résultats du TAC-4S (semaines 9 à 12) et le taux d'AC (semaines 9 à 52) sont indiqués dans le tableau suivant :

	TAC-4S	AC S 9-52
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Étude conduite chez des sujets présentant des antécédents de trouble dépressif majeur
L'efficacité de la varénicline a été confirmée dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo conduite chez 525 sujets présentant des antécédents de dépression majeure au cours des deux dernières années ou sous traitement actuel stable. Les taux de sevrage dans cette population étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale. Le taux d'abstinence continue entre les semaines 9-12 était de 35,9% dans le groupe de traitement varénicline versus 15,6% dans le groupe placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) et entre les semaines 9-52 était de 20,3% versus 10,4% respectivement (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) chez les sujets prenant la varénicline étaient les nausées (27,0 % contre 10,4 % sous placebo), les maux de tête (16,8 % contre 11,2 %), les rêves anormaux (11,3 % contre 8,2 %), l'insomnie (10,9 % contre 4,8 %) et l'irritabilité (10,9 % contre 8,2 %). Les échelles psychiatriques ne montraient aucune différence entre les groupes varénicline et placebo et aucune aggravation globale de la dépression, ou d'autres symptômes psychiatriques, pendant l'étude dans les deux groupes de traitement.

Étude chez des patients présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizo-affectif stable
La sécurité d'emploi et la tolérance de la varénicline ont été évaluées lors d'une étude en double aveugle conduite chez 128 fumeurs présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizo-affectif stable, sous traitement antipsychotique, randomisés selon un rapport de 2/1 vers la varénicline (1 mg deux fois par jour) ou le placebo pendant 12 semaines, puis un suivi sans traitement de 12 semaines.

Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients recevant la varénicline étaient des nausées (23,8 % vs. 14,0 % avec le placebo), des maux de tête (10,7 % vs. 18,6 % avec le placebo) et des vomissements (10,7 % vs. 9,3 % avec le placebo). Parmi les événements indésirables neuropsychiatriques rapportés, l'insomnie était le seul événement dont la fréquence dans l'un ou l'autre groupe de traitement était ≥ 5 %, mais plus élevée dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (9,5 % vs. 4,7 %).

Dans l'ensemble, quel que soit le groupe de traitement, il n'y a pas eu d'aggravation de la schizophrénie selon les mesures des échelles psychiatriques et il n'y a pas eu de changement global des signes extrapyramidaux. Comparativement au groupe placebo, une plus grande proportion de sujets du groupe varénicline a signalé des idées ou un comportement suicidaire avant le recrutement (antécédents globaux) et après la fin de la période de traitement actif (du Jour 33 au Jour 85 après la dernière dose de traitement). Au cours de la période de traitement actif, l'incidence des événements à tendance suicidaire était similaire entre le groupe traité par varénicline et le groupe recevant le placebo (11 % vs. 9,3 % respectivement). Le pourcentage de patients présentant des événements à tendance suicidaire lors de la phase de traitement actif, comparativement à la phase post-traitement, était inchangé dans le groupe varénicline ; dans le groupe placebo, ce pourcentage était plus faible lors de la phase post-traitement. Il n'y a eu aucun suicide avéré ; cependant, une tentative de suicide a été commise dans le groupe varénicline par un patient dont les antécédents globaux comportaient plusieurs tentatives similaires. Les données limitées issues de cette unique étude sur l'arrêt du tabac ne sont pas suffisantes pour permettre de conclure définitivement sur la sécurité d'emploi de la varénicline chez les patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif.

Etude de la sécurité neuropsychiatrique chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique
La varénicline a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée contre placebo incluant des sujets présentant des antécédents de maladie psychiatrique (cohorte psychiatrique, N=4074) et des sujets ne présentant pas d'antécédents de maladie psychiatrique (cohorte non psychiatrique, N=3984). Des sujets âgés de 18 à 75 ans, fumant 10 cigarettes ou plus par jour ont été randomisés 1:1:1:1 pour recevoir 1 mg de varénicline 2 fois par jour, 150 mg de bupropion LP 2 fois par jour, un produit de substitution nicotinique en patch (PSN) dosé à 21 mg/jour avec diminution progressive de la dose ou un placebo pour une période de traitement de 12 semaines, suivies de 12 semaines de suivi post-traitement.

Le critère primaire d'évaluation de la sécurité était la survenue des événements indésirables neuropsychiatriques (NPS) combinés suivants : épisodes sévères d'anxiété, de dépression, de sensation anormale ou d'hostilité et/ou épisodes sévères ou modérés d'agitation, d'agressivité, de délire, d'hallucinations, d'intention d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, idées ou comportements suicidaires ou suicide.

Le tableau suivant montre les taux d'événements indésirables NPS combinés inclus dans le critère primaire d'évaluation par groupe de traitement et la différence des risques (DR) (IC 95 %) vs placebo dans la **cohorte non psychiatrique**.

De plus, le tableau montre les événements indésirables NPS combinés du critère d'intensité sévère.

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline	**Bupropion**	**PSN**	**Placebo**
Nombre de patients traités	990	989	1006	999
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40 ; -0,15)	-0,08 (-1.37 ; 1,21)	-0,21 (-1,54 ; 1,12)	
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

Les taux des événements inclus dans le critère d'évaluation composite étaient faibles pour tous les groupes de traitement et étaient équivalents ou inférieurs à ceux du placebo pour chacun des traitements actifs. L'utilisation de varénicline, bupropion et d'un PSN dans la cohorte non psychiatrique n'a pas été associée à une augmentation significative du risque d'événements indésirables NPS inclus dans le critère primaire d'évaluation composite par rapport au placebo (IC 95 % ≤ 0).

Le pourcentage de sujets ayant des idées et/ou un comportement suicidaires selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) était équivalent dans les groupes varénicline et placebo pendant le traitement ainsi que pendant la période de suivi sans traitement, comme l'indique le tableau suivant :

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline **N = 990** **n (%)**	**Bupropion** **N = 989** **n (%)**	**PSN** **N = 1 006** **n (%)**	**Placebo** **N = 999** **n (%)**
Pendant le traitement				
Nombre évalué	988	983	996	995
Idées et/ou comportement suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportement suicidaire	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pendant le suivi				
Nombre évalué	807	816	800	805
Idées et/ou comportement suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportement suicidaire	0	1 (0,1)	0	0
Idées suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

Il y a eu un suicide pendant le traitement chez un sujet recevant le placebo dans la cohorte non psychiatrique.

Le tableau suivant montre les taux d'événements indésirables NPS combinés inclus dans le critère primaire d'évaluation par groupe de traitement et la différence des risques (DR) (IC 95 %) vs placebo dans la **cohorte psychiatrique**. Les composants individuels du critère d'évaluation sont également présentés.

De plus, le tableau montre les événements indésirables NPS combinés du critère d'intensité sévère :

	Cohorte psychiatrique N = 4 074			
	Varénicline	**Bupropion**	**PSN**	**Placebo**
Nombre de patients traités	1 026	1 017	1 016	1 015
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42 ; 3,59)	1,78 (-0,24 ; 3,81)	0,37 (-1,53 ; 2,26)	
Composants du critère d'évaluation primaire des événements indésirables NPS n (%):				
Anxiété[a]	5 (0,5)	4 (0,4)		
Dépression[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Sensation anormale[a]	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Hostilité[a]	0	0	0	0
Agitation[b]	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agressivité[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Délire[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Hallucinations[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Idée d'homicide[b]	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Manie[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Panique[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoïa[b]	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Psychose[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Comportement suicidaire[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Idées suicidaires[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Suicide[b]	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

Grade [a] = intensité sévère d'événements indésirables ; Grade [b] = intensité modérée à sévère d'événements indésirables ; PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

Le nombre d'événements rapportés a été plus important dans la cohorte psychiatrique, pour chaque groupe de traitement, que dans la cohorte non psychiatrique et l'incidence des événements inclus dans le critère d'évaluation composite était plus importante pour chacun des traitements actifs par rapport au placebo. Cependant, l'utilisation de varénicline, bupropion et du PSN dans la cohorte psychiatrique n'a pas été associée à une augmentation significative du risque d'événements indésirables NPS inclus dans le critère primaire d'évaluation combiné par rapport au placebo (IC 95 % y compris 0).

Le pourcentage de sujets ayant des idées et/ou un comportement suicidaires selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) était équivalent dans les groupes varénicline et placebo pendant le traitement ainsi que pendant la période de suivi sans traitement, comme l'indique le tableau suivant :

	Cohorte psychiatrique N = 4 074			
	Varénicline **N = 1 026** **n (%)**	**Bupropion** **N = 1 017** **n (%)**	**PSN** **N = 1 016** **n (%)**	**Placebo** **N = 1 015** **n (%)**
Pendant le traitement				
Nombre évalué	1 017	1 012	1 006	1 006
Idées et/ou comportement suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportement suicidaire	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Idées suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Pendant le suivi				
Nombre évalué	833	836	824	791
Idées et/ou comportement suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportement suicidaire	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

Aucun suicide n'a été rapporté dans la cohorte psychiatrique.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les sujets traités par varénicline dans cette étude ont été similaires à ceux observés au cours des études menées avant commercialisation.

Dans les deux cohortes, les sujets traités par varénicline ont démontré une abstinence confirmée par la mesure du CO de la semaine 9 à la semaine 12 et de la semaine 9 à la semaine 24 statistiquement supérieure par rapport à celle des sujets traités par bupropion, patch nicotinique et placebo (cf. tableau ci-dessous).

Les résultats-clés concernant l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

	Cohorte non psychiatrique	Cohorte psychiatrique
AC 9-12 n/N (%)		
Varénicline	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
PSN	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p		
Varénicline vs placebo	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
PSN vs placebo	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Varénicline vs bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Varénicline vs PSN	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001
AC 9-24 n/N (%)		
Varénicline	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
PSN	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p		
Varénicline vs placebo	2,99 (2,33 ; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90 ; 3,29) , P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54 ; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33 ; 2,36) , P<0,0001
PSN vs placebo	1,96 (1,51 ;2,54), P<0,0001	1,65 (1,24 ; 2,20), P=0,0007
Varénicline vs bupropion	1,49 (1,20 ; 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11 ; 1,79), P=0,0047
Varénicline vs PSN	1,52 (1,23 ; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19 ; 1,93), P=0,0008

AC = taux d'abstinence continue ; IC = intervalle de confiance ; PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

Méta-analyses et études observationnelles de la sécurité neuropsychiatrique
Les analyses des données d'essais cliniques n'ont pas mis en évidence une augmentation du risque d'événements neuropsychiatriques graves avec la varénicline par rapport au placebo. Par ailleurs, les études observationnelles indépendantes n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'événements neuropsychiatriques graves chez les patients traités par la varénicline par rapport aux patients recevant des produits de substitution nicotinique (PSN) ou du bupropion.

Arrêt du traitement
Le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été de 11,4 % avec la varénicline contre 9,7 % avec le placebo. Dans ce groupe, les taux d'arrêt du traitement pour les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par la varénicline ont été les suivants : nausées (2,7 % *versus* 0,6 % pour le placebo), céphalées (0,6 % *versus* 1,0 % pour la placebo), insomnie (1,3 % *versus* 1,2 % pour le placebo) et rêves anormaux (0,2 % *versus* 0,2 % pour le placebo).

Analyses des essais cliniques :

Une méta-analyse de 5 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, incluant 1907 patients (1130 traités par varénicline, 777 sous placebo) a été réalisée afin d'évaluer les idées et comportements suicidaires tels que rapportés sur l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Cette méta-analyse incluait un essai (N = 127) mené chez des patients présentant des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, ainsi qu'un essai (N = 525) mené chez des patients présentant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des idées et/ou comportements suicidaires chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, comme montré dans le tableau ci-dessous. Sur les 55 patients ayant signalé des idées ou comportements suicidaires, 48 (24 traités par varénicline et 24 sous placebo) provenaient des deux essais ayant inclus des patients présentant des antécédents de schizophrénie / trouble schizo-affectif ou des antécédents de dépression. Peu de patients ont signalé ces événements dans les trois autres essais (4 traités par

varénicline et 3 sous placebo).

Nombre de patients et Risque Relatif pour les idées et/ou comportements suicidaires rapportés sur l'échelle C-SSRS, d'après une méta-analyse de 5 essais cliniques comparant la varénicline à un placebo :

	Varénicline (N = 1130)	**Placebo** (N = 777)
Patients ayant présenté des idées et/ou comportements suicidaires* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patients-années d'exposition	325	217
Risque Relatif # (RR ; IC 95 %)	0,79 (0,46 ; 1,36)	

* Parmi ces patients, un patient de chaque groupe de traitement a signalé un comportement suicidaire.
** Patients ayant présenté des événements jusqu'à 30 jours après le traitement ; les pourcentages ne sont pas pondérés par étude.
# RR des taux d'incidence pour 100 patients-années

Une méta-analyse de 18 essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, a été réalisée pour évaluer la sécurité neuropsychiatrique de la varénicline. Ces essais cliniques incluaient les 5 essais décrits ci-dessus ayant utilisé l'échelle C-SSRS, et 8521 patients au total (5072 varénicline et 3449 placebo), dont certains présentaient des maladies psychiatriques. Les résultats ont montré une incidence similaire des événements indésirables neuropsychiatriques combinés, autre que les troubles du sommeil, chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, avec un Risque Relatif (RR) de 1,01 (IC 95 % : 0,89 à 1,15). Les données regroupées de ces 18 essais ont montré une incidence similaire pour chaque catégorie d'événements psychiatriques chez les patients traités par la varénicline en comparaison à ceux ayant reçu le placebo. Le tableau ci-dessous répertorie les catégories d'événements indésirables liés à la sécurité psychiatrique, autres que les troubles et anomalies du sommeil les plus fréquemment rapportées (≥ 1 %).

Événements indésirables psychiatriques survenus chez ≥ 1 % des patients d'après les données regroupées de 18 essais cliniques :

	Varénicline (N = 5072)	**Placebo** (N = 3449)
Troubles et symptômes d'anxiété	253 (5,0)	206 (6,0)
Troubles et perturbations de l'humeur dépressive	179 (3,5)	108 (3,1)
Troubles et perturbations de l'humeur NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCA = non classés ailleurs
Les chiffres (pourcentages) correspondent au nombre de patients ayant rapporté l'événement.

Études observationnelles

Quatre études observationnelles, ayant chacune inclus 10 000 à 30 000 utilisateurs de varénicline dans les analyses ajustées, ont comparé le risque d'événements neuropsychiatriques graves, y compris les cas d'hospitalisations neuropsychiatriques et d'automutilation fatale ou non fatale, chez des patients traités par la varénicline par rapport à des patients recevant des PSN ou du bupropion. Toutes les études étaient des études de cohorte rétrospectives et incluaient des patients présentant ou non des antécédents psychiatriques. Toutes les études ont utilisé des méthodes statistiques pour corriger les facteurs de confusion, y compris la prescription préférentielle de varénicline chez les patients en meilleure santé, même si la présence de facteurs de confusion résiduels ne peut toutefois être exclue.

Deux de ces études n'ont révélé aucune différence de risque d'hospitalisations neuropsychiatriques entre les utilisateurs de varénicline et les utilisateurs de patches nicotiniques (Risque Relatif [RR] : 1,14 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,56 à 2,34 pour la première étude ; et 0,76 ; IC 95 % : 0,40 à 1,46 pour la seconde). La puissance pour détecter des différences dans ces deux études était limitée. La troisième étude n'a montré aucune différence de risque d'événements indésirables psychiatriques diagnostiqués au cours d'une consultation au service des urgences ou d'une admission à l'hôpital entre les utilisateurs de varénicline et les utilisateurs de bupropion (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,55 à 1,30). D'après les rapports post-commercialisation, le bupropion peut être associé à des événements indésirables neuropsychiatriques.

La quatrième étude n'a pas mis en évidence un risque plus élevé d'automutilation fatale ou non fatale (RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,52 à 1,49) chez les patients sous varénicline par rapport à ceux traités par PSN. La survenue de suicides détectés était rare pendant les 3 mois qui ont suivi le début du traitement, quel que soit le produit utilisé (2 cas parmi les 31 260 utilisateurs de varénicline et 6 cas parmi les 81 545 utilisateurs de PSN).

Etude réalisée sur une cohorte de femmes enceintes

Une étude menée sur une cohorte de population a comparé les nourrissons exposés à CHAMPIX *in utero* (N = 335) aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse (N = 78 412) et aux nourrissons nés de mères non fumeuses (N = 806 438). Dans cette étude, les nourrissons

exposés à CHAMPIX *in utero* ont présenté de plus faibles taux de malformations congénitales (3,6 % *versus* 4,3 %), de mortinatalité (0,3 % *versus* 0,5 %), de naissance prématurée (7,5 % *versus* 7,9 %), de petite taille pour l'âge gestationnel (12,5 % *versus* 17,1 %) et de rupture prématurée des membranes (3,6 % *versus* 5,4 %) comparés aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la varénicline ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo menée auprès de 312 patients âgés de 12 à 19 ans, ayant fumé en moyenne au moins 5 cigarettes par jour pendant les 30 jours précédant le recrutement et ayant obtenu un score d'au moins 4 sur l'échelle du test de dépendance à la nicotine de Fagerström (*Fagerström Test for Nicotine Dependence*). Les patients ont été stratifiés en fonction de l'âge (12–16 ans et 17–19 ans) et du poids corporel (≤ 55 kg et > 55 kg). Après deux semaines de titration, les patients randomisés sous varénicline avec un poids corporel > 55 kg ont reçu 1 mg deux fois par jour (groupe recevant la dose élevée) ou 0,5 mg deux fois par jour (groupe recevant la dose faible), tandis que les patients avec un poids corporel ≤ 55 kg ont reçu 0,5 mg deux fois par jour (groupe recevant la dose élevée) ou 0,5 mg une fois par jour (groupe recevant la dose faible). Les patients ont reçu un traitement pendant une période de 12 semaines, suivie d'une période sans traitement de 40 semaines, ainsi que des conseils adaptés à leur âge pendant toute la durée de l'étude.

Le tableau suivant, issu de l'étude pédiatrique susmentionnée, présente une comparaison des taux d'abstinence continue (AC) des semaines 9 à 12, confirmés par le test de cotinine urinaire, pour la population globale d'analyse complète et la population des 12–17 ans.

AC 9–12 (%)	**Population globale n/N (%)**	**Population des 12–17 ans n/N (%)**
Varénicline à dose élevée	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Varénicline à dose faible	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Comparaisons des traitements	**Odds ratio en AC 9-12 (IC à 95 %) [valeur p]**	
Varénicline à dose élevée vs Placebo	1,18 (0,59 ; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50 ; 2,56) [0,7753]
Varénicline à dose faible vs Placebo	1,73 (0,88 ; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06 ; 4,89) [0,0347]*

** Cette valeur p n'est pas considérée comme statistiquement significative. Les procédures de tests statistiques préétablies ont cessé après que la comparaison entre la varénicline à dose élevée et le placebo dans l'étude globale ne s'est pas avérée statistiquement significative.*

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de sujets randomisés ; n = le nombre de sujets qui, à chaque visite des semaines 9 à 12 (incluses), ont déclaré ne pas fumer et ne pas utiliser d'autres produits contenant de la nicotine depuis la dernière visite d'étude/le dernier contact (dans l'Inventaire des utilisations de la nicotine) et dont le sevrage tabagique a été confirmé, à chacune de ces visites, par le test de cotinine urinaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de la varénicline sont habituellement observées dans un délai de 3-4 heures après administration orale. Après l'administration de doses orales multiples à des volontaires sains, l'état d'équilibre a été atteint en 4 jours. L'absorption est quasiment complète après l'administration orale et la disponibilité systémique est élevée. La biodisponibilité orale de la varénicline n'est pas affectée par la nourriture ou l'heure d'administration.

Distribution

La varénicline se répartit dans les tissus, dont le cerveau. Le volume de distribution apparent est en moyenne de 415 litres (%CV = 50) à l'état d'équilibre. La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible (≤ 20%) et indépendante aussi bien de l'âge que de la fonction rénale. Chez les rongeurs, la varénicline passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait.

Biotransformation

La varénicline subit un métabolisme minimal, 92% du produit étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et moins de 10% étant excrétés sous forme de métabolites. Les métabolites mineurs dans les urines incluent le Ncarbamoyl glucuronide de varénicline et l'hydroxyvarénicline. Dans la circulation, la varénicline est constituée de 91% de molécules sous forme inchangée. Les métabolites mineurs circulants incluent le Ncarbamoyl glucuronide de varénicline et la Nglucosyl-varénicline.

Des études in vitro montrent que la varénicline n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 (CI50> 6.400 ng/ml). Les enzymes P450 testées pour l'inhibition étaient les suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5. Par ailleurs, sur des hépatocytes humains in vitro, la varénicline n'a pas montré d'induction de l'activité des enzymes du cytochrome P450 1A2 et 3A4. Par conséquent, il est peu probable que la varénicline modifie les paramètres pharmacocinétiques des composés qui sont essentiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

Elimination

La demi-vie d'élimination de la varénicline est d'environ 24 heures. L'élimination rénale de la varénicline se fait principalement par filtration glomérulaire avec une sécrétion tubulaire active par l'intermédiaire du transporteur de cation organique, l'OCT2 (voir rubrique 4.5).

Linéarité/non-linéarité

La varénicline présente une cinétique linéaire en cas d'administration de doses uniques (0,1 à 3 mg) ou répétées de 1 à 3 mg par jour.

Pharmacocinétique dans des populations spécifiques de patients

Il n'existe pas de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques de la varénicline liées à l'âge, à l'origine ethnique, au sexe, au degré de tabagisme ou à l'utilisation de traitements concomitants, comme l'ont montré des études pharmacocinétiques spécifiques et des analyses pharmacocinétiques de population.

Insuffisant hépatique
Compte tenu de l'absence de métabolisme hépatique significatif, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ne devraient pas être affectés chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisant rénal
Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été inchangés chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ≤ 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min et ≤ 50 ml/min), l'exposition à la varénicline a augmenté de 1,5 fois par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine estimée > 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), l'exposition à la varénicline était augmentée de 2,1 fois. Chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, la varénicline a été éliminée de manière efficace par hémodialyse (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé
Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline chez les patients âgés avec une fonction rénale normale (âgés de 65 à 75 ans) sont similaires à ceux observés chez les sujets adultes plus jeunes (voir rubrique 4.2). Pour les patients âgés avec une fonction rénale réduite, veuillez-vous référer à la rubrique 4.2.

Population pédiatrique
Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline à dose unique et doses multiples ont été étudiés chez la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels aux doses étudiées allant de 0,5 mg à 2 mg par jour. L'exposition systémique à l'état d'équilibre chez les adolescents pesant plus de 55 kg, évaluée par l'ASC (0-24), a été comparable à celle observée à la même dose chez l'adulte. Après administration d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, l'exposition journalière à la varénicline à l'état d'équilibre était en moyenne supérieure (d'environ 40%) chez les adolescents pesant jusqu'à 55 kg par rapport à celle observée chez l'adulte. L'utilisation de CHAMPIX n'est pas recommandée pour la population pédiatrique car son efficacité dans cette population n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, fertilité et développement embryo-fœtal, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez des rats mâles traités pendant 2 ans avec de la varénicline, une augmentation dose-dépendante de l'incidence d'hibernome (tumeur de graisse brune) a été constatée. Dans la descendance de rates gravides traitées par la varénicline, une diminution de la fertilité et une augmentation de la réponse de sursaut auditif a été observée (voir rubrique 4.6). Ces effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les données non cliniques indiquent que la varénicline possède des propriétés d'accoutumance bien que moins puissantes que la nicotine. Dans les études cliniques chez l'humain, la varénicline a présenté un faible potentiel d'abus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau des comprimés
Comprimés de 0,5 mg et 1 mg
Cellulose, microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Comprimé de 0,5 mg
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Triacétine

Comprimé de 1 mg
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique de carmin d'indigo E132
Macrogol 400
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements d'initiation du traitement
Plaquettes PCTFE/PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et une seconde plaquette transparente contenant 14 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE/PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et une seconde plaquette transparente contenant 14 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE/PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et 14 comprimés pelliculés à 1 mg et 1 plaquette transparente de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et une seconde plaquette transparente contenant 14 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et une seconde plaquette transparente contenant 14 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et 14 comprimés pelliculés à 1 mg et 1 plaquette transparente de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg.

Un étui contenant :

Plaquettes PCTFE/PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et de 14 comprimés pelliculés à 1 mg et 1 plaquette transparente de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg dans un étui intermédiaire thermocellé et plaquettes PCTFE/PVC avec feuille de protection en aluminium contenant chacun 56 comprimés pelliculés à 1 mg dans deux étuis intermédiaire thermoscellés.

Un étui contenant :

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé, contenant 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et de 14 comprimés pelliculés à 1 mg et 1 plaquette transparente de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg dans un étui intermédiaire thermoscellé et plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium contenant chacun 56 comprimés pelliculés à 1 mg dans deux étuis intermédiaires thermoscellés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

Conditionnements d'initiation au traitement :

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/014
EU/1/06/360/019
EU/1/06/360/023
EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

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

Date de première autorisation : 26 septembre 2006
Date du dernier renouvellement : 29 Juin 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du médicament https://www.ema.europa.eu/.

25I01