

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé blanc, biconvexe, en forme de capsule, gravé avec « Pfizer » sur une face et « CHX 0.5 » 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 débiter 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 tirer avantage 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.

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 suivi.

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).

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 qui ne sont pas supportables, 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).

Administration chez le 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.

Populations pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de CHAMPIX chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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. Tous les patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes et tous les patients n'avaient pas de maladie psychiatrique préexistante connue. Les médecins doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes dépressifs notables chez les patients au cours d'une tentative de sevrage tabagique, et doivent conseiller les patients de manière appropriée. CHAMPIX doit être interrompu immédiatement si une agitation, une humeur dépressive, ou des modifications du comportement ou de la pensée préoccupantes pour le médecin, le patient, la famille ou le personnel soignant sont observées ou si le patient développe des idées suicidaires ou un comportement suicidaire. Dans de nombreux cas rapportés depuis la commercialisation, la résolution des symptômes a été observée après l'arrêt de la varénicline, cependant, dans certains cas les symptômes ont persisté après l'arrêt de la varénicline ; par conséquent, un suivi doit être assuré jusqu'à la résolution des symptômes.

Une humeur dépressive, rarement associée à des idées suicidaires et des tentatives de suicide peut être un symptôme de manque en nicotine. De plus, le sevrage tabagique, avec ou sans traitement pharmacologique, a été associé à une exacerbation des maladies psychiatriques sous-jacentes (par ex. dépression).

Événements cardiovasculaires

Dans un essai clinique avec des patients ayant une maladie cardiovasculaire (MCV) stable, certains événements cardiovasculaires ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1). Une méta-analyse regroupant 15 essais cliniques, dont un essai sur le sevrage tabagique chez des patients ayant une MCV stable, a montré des résultats similaires (voir rubrique 5.1). Les patients qui prennent du CHAMPIX doivent être avertis 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'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

Antécédents de maladie psychiatrique

Les études conduites sur le sevrage tabagique avec CHAMPIX ont fourni des données chez les patients présentant une dépression majeure et des données limitées chez des patients présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizoaffectif stable (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.

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.

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

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.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de CHAMPIX chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. CHAMPIX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal font penser que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. Il faudra décider soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par CHAMPIX, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par CHAMPIX pour la mère.

Fécondité

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 et une somnolence et par conséquent peut 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 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 essais cliniques ont inclus environ 4000 patients traités par CHAMPIX pendant 1 an au maximum (exposition moyenne : 84 jours). En règle générale, en cas de réactions indésirables, la survenue a eu lieu lors de la première semaine de traitement ; l'intensité était généralement légère à modérée et aucune différence en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe concernant l'incidence des événements indésirables n'a été constatée.

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période d'augmentation posologique 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.

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 le placebo), insomnie (1,3% *versus* 1,2% pour le placebo) et rêves anormaux (0,2% *versus* 0,2% pour le placebo).

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)). Les effets indésirables médicamenteux, qui figurent dans le tableau ci-dessous, 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 5000 patients traités par varénicline. Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec une fréquence indéterminée (la fréquence de ces effets ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). 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
Rare	Polydipsie
Fréquence indéterminée	Diabète, hyperglycémie

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido
Rare	Dysphorie, bradypsychie
Fréquence indéterminée	Idées suicidaires, psychose, agression, comportement anormal, somnambulisme
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, hypoguesie, trouble du sommeil lié au rythme circadien
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	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
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde
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
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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 de soutien habituelles 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 MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX ;
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 nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, c'est-à-dire comme un composé 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 nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) qu'aux autres récepteurs nicotiniques courants ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiniques ($K_i > 1$ μ M, excepté pour les récepteurs 5-HT₃ : $K_i = 350$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité clinique

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 événements MACE et de 6,3 événements 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 %]).

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 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 ($\geq 10\%$) 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 $\geq 5\%$, 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.

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 ($\leq 20\%$) 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 Ncarbamoyleglucuronide 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 Ncarbamoyle 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.

Élimination

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 les enfants âgés de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels à la dose sur le rang de 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'efficacité et la sécurité de CHAMPIX dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies et aucune recommandation de posologie ne peut être donnée (Voir rubrique 4.2).

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

Cellulose, microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons: 2 ans.

Plaquettes: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Flacon PEHD: Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements d'entretien

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 28 comprimés pelliculés à 0,5 mg.

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 56 comprimés pelliculés à 0,5 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 28 comprimés pelliculés à 0,5 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 56 comprimés pelliculés à 0,5 mg.

Flacon bleu et blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) avec une fermeture sécurité enfants en polypropylène et scellé par induction feuille d'aluminium / polyéthylène, contenant 56 comprimés pelliculés à 0,5 mg.

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/001
EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007
EU/1/06/360/017
EU/1/06/360/018

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

Date de première autorisation : 26 Septembre 2006

Date du dernier renouvellement : 7 juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

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 débiter 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 tirer avantage 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.

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 suivi.

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).

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 qui ne sont pas supportables, 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).

Administration chez le 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.

Populations pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de CHAMPIX chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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. Tous les patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes et tous les patients n'avaient pas de maladie psychiatrique préexistante connue. Les médecins doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes dépressifs notables chez les patients au cours d'une tentative de sevrage tabagique, et doivent conseiller les patients de manière appropriée. CHAMPIX doit être interrompu immédiatement si une agitation, une humeur dépressive, ou des modifications du comportement ou de la pensée préoccupantes pour le médecin, le patient, la famille ou le personnel soignant sont observées ou si le patient développe des idées suicidaires ou un comportement suicidaire. Dans de nombreux cas rapportés depuis la commercialisation, la résolution des symptômes a été observée après l'arrêt de la varénicline, cependant, dans certains cas les symptômes ont persisté après l'arrêt de la varénicline ; par conséquent, un suivi doit être assuré jusqu'à la résolution des symptômes.

Une humeur dépressive, rarement associée à des idées suicidaires et des tentatives de suicide peut être un symptôme de manque en nicotine. De plus, le sevrage tabagique, avec ou sans traitement pharmacologique, a été associé à une exacerbation des maladies psychiatriques sous-jacentes (par ex. dépression).

Événements cardiovasculaires

Dans un essai clinique avec des patients ayant une maladie cardiovasculaire (MCV) stable, certains événements cardiovasculaires ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1). Une méta-analyse regroupant 15 essais cliniques, dont un essai sur le sevrage tabagique chez des patients ayant une MCV stable, a montré des résultats similaires (voir rubrique 5.1). Les patients qui prennent du CHAMPIX doivent être avertis 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'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

Antécédents de maladie psychiatrique

Les études conduites sur le sevrage tabagique avec CHAMPIX ont fourni des données chez les patients avec une dépression majeure et des données limitées issues d'une étude unique conduite sur l'arrêt du tabac chez des patients présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizoaffectif stable (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.

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.

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

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.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de CHAMPIX chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. CHAMPIX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal font penser que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. Il faudra décider soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par CHAMPIX, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par CHAMPIX pour la mère.

Fécondité

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 et une somnolence et par conséquent peut 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 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 essais cliniques ont inclus environ 4000 patients traités par CHAMPIX pendant 1 an au maximum (exposition moyenne : 84 jours). En règle générale, en cas de réactions indésirables, la survenue a eu lieu lors de la première semaine de traitement ; l'intensité était généralement légère à modérée et aucune différence en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe concernant l'incidence des événements indésirables n'a été constatée.

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période d'augmentation posologique 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.

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 le placebo), insomnie (1,3% *versus* 1,2% pour le placebo) et rêves anormaux (0,2% *versus* 0,2% pour le placebo).

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)). Les effets indésirables médicamenteux, qui figurent dans le tableau ci-dessous, 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 5000 patients traités par varénicline. Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec une fréquence indéterminée (la fréquence de ces effets ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). 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
Rare	Polydipsie
Fréquence indéterminée	Diabète, hyperglycémie

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido
Rare	Dysphorie, bradypsychie
Fréquence indéterminée	Idées suicidaires, psychose, agression, comportement anormal, somnambulisme
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, hypoguesie, trouble du sommeil lié au rythme circadien
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	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
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde
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

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit
Peu fréquent	Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Fréquence indéterminée	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 sérial 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 **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

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 de soutien habituelles 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 MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX ;
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 nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, c'est-à-dire comme un composé 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 nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) qu'aux autres récepteurs nicotiques courants ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiques ($K_i > 1$ μ M, excepté pour les récepteurs 5-HT₃ : $K_i = 350$ 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 nicotique $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité clinique

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 événements MACE et de 6,3 événements 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 %]).

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 ($\geq 10\%$) 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 psychiatrique, 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 $\geq 5\%$, 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.

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 ($\leq 20\%$) 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 Ncarbamoyle 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 Ncarbamoyle 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.

Élimination

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 les enfants âgés de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels à la dose sur le rang de 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'efficacité et la sécurité de CHAMPIX dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies et aucune recommandation de posologie ne peut être donnée (voir rubrique 4.2).

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

Cellulose, microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogols

Laque aluminique de carmin d'indigo E132

Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons: 2 ans.

Plaquettes: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Flacon PEHD: Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements d'entretien

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 28 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 56 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 28 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 56 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 112 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PCTFE / PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 140 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 28 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans un étui thermoscellé contenant 56 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 28 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 56 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 112 comprimés pelliculés à 1 mg.

Plaquettes PVC avec feuille de protection en aluminium dans une boîte en carton contenant 140 comprimés pelliculés à 1 mg.

Flacon bleu et blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) avec une fermeture sécurité enfants en polypropylène et scellé par induction feuille d'aluminium / polyéthylène, contenant 56 comprimés pelliculés à 1 mg.

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/002
EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013
EU/1/06/360/015
EU/1/06/360/016
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

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

Date de première autorisation : 26 septembre 2006

Date du dernier renouvellement : 7 juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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).

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé à 0,5 mg : 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 : 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 débiter 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 tirer avantage 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.

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 suivi.

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).

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 qui ne sont pas supportables, 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).

Administration chez le 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.

Populations pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de CHAMPIX chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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. Tous les patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes et tous les patients n'avaient pas de maladie psychiatrique préexistante connue. Les médecins doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes dépressifs notables chez les patients au cours d'une tentative de sevrage tabagique, et doivent conseiller les patients de manière appropriée. CHAMPIX doit être interrompu immédiatement si une agitation, une humeur dépressive, ou des modifications du comportement ou de la pensée préoccupantes pour le médecin, le patient, la famille ou le personnel soignant sont observées ou si le patient développe des idées suicidaires ou un comportement suicidaire. Dans de nombreux cas rapportés depuis la commercialisation, la résolution des symptômes a été observée après l'arrêt de la varénicline, cependant, dans certains cas les symptômes ont persisté après l'arrêt de la varénicline ; par conséquent, un suivi doit être assuré jusqu'à la résolution des symptômes.

Une humeur dépressive, rarement associée à des idées suicidaires et des tentatives de suicide peut être un symptôme de manque en nicotine. De plus, le sevrage tabagique, avec ou sans traitement pharmacologique, a été associé à une exacerbation des maladies psychiatriques sous-jacentes (par ex. dépression).

Événements cardiovasculaires

Dans un essai clinique avec des patients ayant une maladie cardiovasculaire (MCV) stable, certains événements cardiovasculaires ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1). Une méta-analyse regroupant 15 essais cliniques, dont un essai sur le sevrage tabagique chez des patients ayant une MCV stable, a montré des résultats similaires (voir rubrique 5.1). Les patients qui prennent du CHAMPIX doivent être avertis 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'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

Antécédents de maladie psychiatrique

Les études conduites sur le sevrage tabagique avec CHAMPIX ont fourni des données chez les patients présentant une dépression majeure et des données limitées issues d'une étude unique conduite sur l'arrêt du tabac chez des patients présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizo-affectif stable (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.

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.

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

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.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de CHAMPIX chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. CHAMPIX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal font penser que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. Il faudra décider soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par CHAMPIX, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par CHAMPIX pour la mère.

Fécondité

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 et une somnolence et par conséquent peut 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 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 essais cliniques ont inclus environ 4000 patients traités par CHAMPIX pendant 1 an au maximum (exposition moyenne : 84 jours). En règle générale, en cas de réactions indésirables, la survenue a eu lieu lors de la première semaine de traitement ; l'intensité était généralement légère à modérée et aucune différence en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe concernant l'incidence des événements indésirables n'a été constatée.

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période d'augmentation posologique 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.

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 le placebo), insomnie (1,3% *versus* 1,2% pour le placebo) et rêves anormaux (0,2% *versus* 0,2% pour le placebo).

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)). Les effets indésirables médicamenteux, qui figurent dans le tableau ci-dessous, 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 5000 patients traités par varénicline. Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec une fréquence indéterminée (la fréquence de ces effets ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). 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
Rare	Polydipsie
Fréquence indéterminée	Diabète, hyperglycémie

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido
Rare	Dysphorie, bradypsychie
Fréquence indéterminée	Idées suicidaires, psychose, agression, comportement anormal, somnambulisme
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, hypoguesie, trouble du sommeil lié au rythme circadien
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	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
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde
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

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit
Peu fréquent	Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Fréquence indéterminée	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 sérial 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 **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

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 de soutien habituelles 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 MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX ;
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 nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, c'est-à-dire comme un composé 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) qu'aux autres récepteurs nicotiniques courants ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiniques ($K_i > 1$ μ M, excepté pour les récepteurs 5-HT₃ : $K_i = 350$ 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 $\alpha 4\beta 2$ 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 $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité clinique

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 (20,1%) 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 %]).

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 dans les deux dernières années ou sous traitement actuel stable. Les taux de sevrage dans cette population étaient similaires à ceux rapportées 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 ($\geq 10\%$) 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 $\geq 5\%$, 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.

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 ($\leq 20\%$) 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.

Élimination

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 les enfants âgés de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels à la dose sur le rang de 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'efficacité et la sécurité de CHAMPIX dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies et aucune recommandation de posologie ne peut être donnée (voir rubrique 4.2).

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)
Macrogols
Triacétine

Comprimé de 1 mg
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique de carmin d'indigo E132
Macrogols
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 une 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 une 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 une plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg et 14 comprimés pelliculés à 1 mg et une seconde plaquette transparente contenant 28 comprimés pelliculés à 1 mg.

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

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

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

Date de première autorisation : 26 septembre 2006

Date du dernier renouvellement : 7 juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Germany

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Sans objet.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

En ce qui concerne les effets neuropsychiatriques (événements suicidaires et comportement agressif/violence) associés à l'utilisation de CHAMPIX, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait fournir les documents suivants :

Description	Date
Soumission des résultats de l'étude A3051123 (<i>Etude à grande échelle chez des patients psychiatriques ou des patients avec un antécédent de trouble psychiatrique</i>) selon un protocole consenti.	Fin avril 2017

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'initiation du traitement pour une durée de 2 semaines
Etui thermoscellé contenant 1 plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline et
1 plaquette de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline – étiquetage intérieur et extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés
11 x 0,5 mg et 14 x 1 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

COMMENCER AU JOUR 1

Le jour où j'arrête de fumer doit se situer entre le jour 8 et le jour 14.

Le jour où j'arrête de fumer sera le _____.

Semaine 1
Semaine 2

Nombres de 1 à 14
Symbole « soleil »
Symbole « lune »

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/014

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'initiation du traitement pour une durée de 4 semaines
Etui thermoscellé contenant 1 plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline et 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varenicline et 1 plaquette de 28 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline – étiquetage intérieur et extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement d'initiation du traitement de 4 semaines contenant :

11 x 0,5 mg comprimés pelliculés
et
42 x 1 mg comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

COMMENCER AU JOUR 1

Le jour où j'arrête de fumer doit se situer entre le jour 8 et le jour 14.

Le jour où j'arrête de fumer sera le _____.

Semaine 1
Semaine 2
Semaine 3
Semaine 4

Nombres de 1 à 28
Symbole « soleil »
Symbole « lune »

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/023

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline et de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varenicline, étui thermoscellé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 28 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

Etui thermoscellé contenant soit 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline soit 2 plaquettes de 28 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline – étiquetage intérieur et extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.
Nombres de 1 à 14
Nombres de 1 à 28
Symbole « soleil »
Symbole « lune »

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005
EU/1/06/360/015
EU/1/06/360/016

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 14 et 28 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

Etui thermoscellé contenant soit 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline soit 2 plaquettes de 28 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline – étiquetage intérieur et extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.
Nombres de 1 à 14
Nombres de 1 à 28
Symbole « soleil »
Symbole « lune »

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007
EU/1/06/360/017
EU/1/06/360/018

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 14 et 28 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'initiation du traitement

Boîte en carton contenant 1 plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline et 1 plaquette de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés
11 x 0,5 mg et 14 x 1,0 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/019

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

Boîte en carton contenant 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline ou 4 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline ou 8 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline ou 10 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés
140 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011
EU/1/06/360/013
EU/1/06/360/020
EU/1/06/360/021
EU/1/06/360/022
EU/1/06/360/024

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 56 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette du flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 56 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEEDES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 56 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette du flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 56 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

CHAMPIX 0,5 mg comprimé pelliculé CHAMPIX 1 mg comprimé pelliculé

Varénicline

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CHAMPIX et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CHAMPIX
3. Comment prendre CHAMPIX
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CHAMPIX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CHAMPIX et dans quel cas est-il utilisé ?

CHAMPIX contient la substance active varénicline. CHAMPIX est un médicament utilisé chez l'adulte pour l'aider à arrêter de fumer.

CHAMPIX peut contribuer à soulager le besoin impérieux de fumer et le manque associés à l'arrêt du tabagisme.

Bien qu'il ne soit pas recommandé de fumer après la date fixée pour l'arrêt du tabac, CHAMPIX peut également réduire le plaisir que vous éprouverez à fumer des cigarettes au cours du traitement. (La date d'arrêt du tabac est le jour de la deuxième semaine de traitement au cours duquel vous arrêterez de fumer, voir rubrique 3.)

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CHAMPIX ?

Ne prenez jamais CHAMPIX :

- si vous êtes allergique au tartrate de varénicline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CHAMPIX.

Des cas de dépressions, d'idées et comportements suicidaires ainsi que de tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients traités par CHAMPIX. Si vous prenez CHAMPIX et que vous présentez une agitation, une humeur dépressive, une modification du comportement qui vous préoccupe vous, votre famille ou votre médecin, ou si vous développez des idées ou comportements suicidaires vous devez interrompre votre traitement et contacter votre médecin immédiatement.

Les effets de l'arrêt du tabagisme

Les effets des modifications se produisant dans votre organisme à la suite de l'arrêt du tabagisme, avec ou sans traitement par CHAMPIX, peuvent modifier la manière dont les autres médicaments agissent. Un ajustement de la dose pourra par conséquent être nécessaire dans certains cas. Voir ci-dessous « Autres médicaments et CHAMPIX » pour plus de détails.

Chez certaines personnes, l'arrêt du tabagisme avec ou sans traitement a été associé à une augmentation du risque de survenue de modification de la pensée ou du comportement, des sensations de dépression ou d'anxiété. De plus, l'arrêt du tabac peut être associé à une aggravation des maladies psychiatriques. Si vous avez des antécédents de maladie psychiatrique, vous devez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

Une humeur dépressive peut apparaître au cours de l'arrêt du tabac avec ou sans traitement. Des dépressions, rarement associées à des idées suicidaires et à des tentatives de suicide, ont été rapportées chez des patients au cours d'une tentative de sevrage tabagique.

Ces événements ont également été rapportés lors de tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX. Si ces symptômes persistent après l'arrêt du traitement par CHAMPIX, votre médecin doit maintenir une surveillance jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Symptômes cardiovasculaires

De nouveaux symptômes ou une aggravation de symptômes existants au niveau du cœur ou des vaisseaux sanguins (cardiovasculaires) ont été rapportés principalement chez des personnes qui ont déjà des maladies cardiovasculaires. Informez votre médecin si vous observez des changements dans les symptômes pendant le traitement par CHAMPIX. Contactez immédiatement un service médical d'urgence si vous présentez les symptômes d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral.

Crises convulsives

Si vous avez déjà eu des crises convulsives ou si vous souffrez d'épilepsie, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par CHAMPIX. Certaines personnes ont rapporté des crises convulsives lors de la prise de CHAMPIX.

Arrêt du traitement avec CHAMPIX

Vous pouvez ressentir temporairement une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression et/ou des troubles du sommeil lorsque vous arrêtez de prendre CHAMPIX. Votre médecin peut décider de diminuer progressivement votre posologie de CHAMPIX à la fin du traitement.

Enfants et adolescents

Il n'est pas recommandé d'utiliser CHAMPIX chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car la tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies.

Autres médicaments et CHAMPIX

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les effets des modifications se produisant dans votre organisme à la suite de l'arrêt du tabagisme, avec ou sans traitement par CHAMPIX, peuvent modifier la manière dont les autres médicaments agissent. Un ajustement de la dose pourra par conséquent être nécessaire dans certains cas. La théophylline (un médicament pour traiter les problèmes respiratoires), la warfarine (un médicament pour réduire la coagulation sanguine) et l'insuline (un médicament pour traiter le diabète) en sont des exemples. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez une néphropathie sévère vous devez éviter de prendre de la cimetidine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes gastriques) en même temps que CHAMPIX car elle peut entraîner l'augmentation de la concentration sanguine de CHAMPIX.

Utilisation de CHAMPIX avec d'autres traitements pour l'arrêt du tabagisme

La tolérance et les bénéfices de la prise de CHAMPIX en association avec d'autres médicaments pour l'arrêt du tabagisme n'ont pas été étudiés. L'administration de CHAMPIX en association avec d'autres traitements pour l'arrêt du tabagisme n'est donc pas recommandée.

CHAMPIX avec des aliments et boissons

CHAMPIX peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre CHAMPIX si vous êtes enceinte.

Demandez conseil à votre médecin si vous envisagez une grossesse. Si vous voulez commencer un traitement par CHAMPIX, votre traitement devra être programmé de manière à ce qu'il soit terminé avant que vous deveniez enceinte.

Bien que cela n'ait pas été étudié, CHAMPIX peut passer dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre CHAMPIX.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CHAMPIX peut entraîner des sensations vertigineuses et une somnolence. Vous ne devez pas conduire, utiliser de machines complexes ou vous engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses, tant que vous ne savez si ce médicament modifie votre aptitude à pratiquer ces activités.

3. Comment prendre CHAMPIX ?

Vous avez plus de chances d'arrêter de fumer si vous êtes motivé pour arrêter. Votre médecin et votre pharmacien pourront vous donner des conseils, un soutien et des sources d'informations complémentaires pour contribuer au succès de votre tentative d'arrêt du tabagisme.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant de commencer votre traitement par CHAMPIX, vous devez normalement fixer une date située au cours de la seconde semaine de traitement (entre le Jour 8 et le Jour 14) à laquelle vous arrêterez de fumer. Si vous n'êtes pas prêt ou en mesure de choisir une date cible d'arrêt au cours des semaines 1 et 2, vous pouvez choisir votre propre date d'arrêt dans les 5 semaines après le début de traitement. Vous devez inscrire cette date sur la boîte à titre de rappel.

Les comprimés de CHAMPIX doivent être avalés en entier avec de l'eau.

CHAMPIX se présente sous la forme de comprimés blancs (0,5 mg) et de comprimés bleus (1 mg). Vous devez commencer par le comprimé blanc puis généralement passer au comprimé bleu. Voir le tableau ci-dessous pour les doses habituelles que vous devrez prendre à partir du Jour 1 :

Semaine 1	Posologie
Jours 1 - 3	Du Jour 1 au Jour 3, vous devrez prendre un comprimé pelliculé blanc de CHAMPIX 0,5 mg une fois par jour.
Jours 4 - 7	Du Jour 4 au Jour 7, vous devrez prendre un comprimé pelliculé blanc de CHAMPIX 0,5 mg deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, à peu près à la même heure chaque jour.
Semaine 2	
Jours 8 - 14	Du Jour 8 au Jour 14, vous devrez prendre un comprimé pelliculé bleu clair de CHAMPIX 1 mg deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, à peu près à la même heure chaque jour.
Semaines 3 - 12	
Jour 15 - fin du traitement	Du Jour 15 jusqu'à la fin du traitement, vous devrez prendre un comprimé pelliculé bleu clair de CHAMPIX 1 mg deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, à peu près à la même heure chaque jour.

Après 12 semaines de traitement, si vous avez arrêté de fumer, votre médecin pourra vous recommander 12 semaines supplémentaires de traitement par les comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg deux fois par jour pour éviter que vous ne recommenciez à fumer.

Si vous ne pouvez ou ne voulez pas arrêter de fumer tout de suite, vous devez diminuer progressivement votre consommation de tabac lors des 12 premières semaines et arrêter à la fin de la période de traitement. Vous devez ensuite continuer à prendre les comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg pendant 12 semaines supplémentaires pour atteindre une durée totale de traitement de 24 semaines.

Si vous ressentez des effets indésirables que vous ne pouvez tolérer, votre médecin peut décider de réduire votre posologie à 0,5 mg deux fois par jour de façon temporaire ou permanente.

Si vous avez des problèmes rénaux, consultez votre médecin avant de prendre CHAMPIX. Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible.

Dans le traitement du sevrage tabagique, le risque de reprise du tabagisme peut être élevé dans la période suivant immédiatement la fin du traitement. Votre médecin peut décider de diminuer progressivement votre posologie de CHAMPIX à la fin du traitement.

Si vous avez pris plus de CHAMPIX que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement plus de CHAMPIX que ce que votre médecin vous a prescrit, vous devez immédiatement consulter un médecin ou vous rendre aux urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez votre boîte de comprimés avec vous.

Si vous oubliez de prendre CHAMPIX

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est important que vous preniez CHAMPIX régulièrement à la même heure chaque jour. Si vous oubliez

de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas le comprimé que vous avez manqué.

Si vous arrêtez de prendre CHAMPIX

Il a été montré dans les essais cliniques que le fait de prendre toutes les doses de votre médicament au bon moment et pendant la durée de traitement recommandée décrite ci-dessus augmentera vos chances d'arrêter de fumer. Il est donc important, sauf si votre médecin vous demande d'arrêter le traitement, de continuer à prendre CHAMPIX, conformément aux instructions décrites dans le tableau ci-dessus.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'arrêt du tabagisme avec ou sans traitement peut provoquer des symptômes divers. Ceux-ci pourraient inclure des modifications de l'humeur (comme se sentir déprimé, irritable, contrarié ou anxieux), des insomnies, des difficultés de concentration, une diminution du rythme cardiaque et une augmentation de l'appétit ou une prise de poids.

Si vous prenez CHAMPIX et que vous présentez une agitation, une humeur dépressive, une modification du comportement ou des idées suicidaires vous devez interrompre votre traitement et contacter votre médecin immédiatement.

- Les effets indésirables très fréquents pouvant toucher plus d'une personne sur 10 sont cités ci-dessous :
 - Inflammation du nez et de la gorge, rêves anormaux, difficultés à dormir, maux de tête
 - Nausées

- Les effets indésirables fréquents pouvant toucher jusqu'à 'une personne sur 10 sont cités ci-dessous :
 - Infection thoracique, inflammation des sinus
 - Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
 - Somnolence, sensations vertigineuses, modifications du goût des choses
 - Essoufflement, toux
 - Brûlures d'estomac, vomissements, constipation, diarrhée, sensation de ballonnement, douleur abdominale, douleur dentaire, indigestion, flatulence, bouche sèche
 - Éruption cutanée, démangeaisons
 - Articulation douloureuse, mal musculaire, dorsalgie
 - Douleur thoracique, fatigue

- Les effets indésirables peu fréquents pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100 sont cités ci-dessous :
 - Infection fongique, infection virale
 - Sensation de panique, troubles de la pensée, agitation, sautes d'humeur, dépression, anxiété, hallucinations, modifications de la libido
 - Crise convulsive, tremblement, sensation de léthargie, sensibilité diminuée au toucher
 - Conjonctivite, douleur oculaire
 - Bourdonnements dans les oreilles

- Angor, fréquence cardiaque rapide, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque
 - Augmentation de la pression artérielle, bouffée de chaleur
 - Inflammation du nez, des sinus et de la gorge, congestion du nez, de la gorge et du thorax, enrrouement, rhume des foins, irritation de la gorge, congestion des sinus, excès de mucus dans le nez provoquant de la toux, écoulement nasal
 - Sang rouge dans les selles, irritation de l'estomac, modification du transit intestinal, éructation, aphtes buccaux, douleur dans les gencives
 - Rougeur de la peau, acné, sueur excessive, sueurs nocturnes
 - Spasmes musculaires, douleur de la paroi thoracique
 - Besoin anormalement fréquent d'uriner, besoin d'uriner la nuit
 - Augmentation du flux menstruel
 - Gêne thoracique, syndrome grippal, fièvre, sensation de faiblesse ou de malaise
- Les effets indésirables rares pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000 sont cités ci-dessous :
- Soif excessive
 - Sensation de malaise ou de tristesse, pensée lente
 - Accident vasculaire cérébral
 - Augmentation de la tension musculaire, difficultés à parler, difficultés de coordination, diminution du goût, modification de la structure du sommeil
 - Troubles de la vision, décoloration du globe oculaire, dilatation des pupilles, sensibilité à la lumière, myopie, yeux larmoyants
 - Battements du cœur irréguliers ou troubles du rythme cardiaque
 - Douleur dans la gorge, ronflement
 - Présence de sang dans les vomissements, selles anormales, langue chargée
 - Raideur des articulations, douleur des côtes
 - Glucose dans l'urine, augmentation du volume et de la fréquence des urines
 - Écoulement vaginal, modifications de la capacité sexuelle
 - Sensation de froid, kyste

D'autres effets secondaires sont apparus chez un faible nombre de personnes qui tentent d'arrêter de fumer avec CHAMPIX mais leurs fréquences exactes sont inconnues : des cas de crise cardiaque, de pensées suicidaires, de perte de contact avec la réalité et d'incapacité d'avoir une pensée ou un jugement clair (psychose), de modifications de la pensée ou du comportement (telles qu'agressivité et comportement anormal), de somnambulisme, de diabète et de taux élevé de sucre dans le sang ont été rapportés. Des cas de réactions cutanées sévères dont l'érythème polymorphe (un type d'éruption cutanée) et le syndrome de Stevens-Johnson (une affection grave avec apparition de cloques sur la peau, la bouche, autour des yeux ou des organes génitaux) et de réactions allergiques sévères, dont l'œdème de Quinke (gonflement du visage, de la bouche, ou de la gorge) ont également été rapportés. Vous devez interrompre votre traitement par CHAMPIX et contacter votre médecin immédiatement si votre peau commence à peler ou si des cloques apparaissent ou si vous développez un gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CHAMPIX

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui thermoscellé et la boîte en carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Flacon PEHD: Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CHAMPIX

- La substance active est la varénicline à 0,5 mg et 1 mg respectivement.
- Les autres composants sont

Noyau du comprimé - CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg comprimé pelliculé
Cellulose, microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Silice, colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé - CHAMPIX 0,5 mg comprimé pelliculé
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Triacétine

Pelliculage du comprimé - CHAMPIX 1 mg comprimé pelliculé
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Triacétine

Qu'est ce que CHAMPIX et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg sont des comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule modifiée, portant les mentions "Pfizer" et "CHX 0.5".
- Les comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg sont des comprimés pelliculés bleu clair, en forme de capsule modifiée, portant les mentions "Pfizer" et "CHX 1.0".

CHAMPIX est disponible dans les présentations suivantes :

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

- Un conditionnement d'initiation du traitement contenant 2 plaquettes ; 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg et 1 plaquette transparente de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans un étui.
- Un conditionnement d'initiation du traitement contenant 2 plaquettes, 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg et 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg et 1 plaquette transparente de 28 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans un étui.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans un étui.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 2 plaquettes transparentes de 28 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans un étui.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg dans un étui.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 2 plaquettes transparentes de 28 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg dans un étui.
- Un conditionnement d'initiation du traitement contenant 2 plaquettes ; 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg et 1 plaquette transparente de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans une boîte en carton.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans une boîte en carton.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 4 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans une boîte en carton.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 8 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans une boîte en carton.
- Un conditionnement de suivi (entretien) contenant 10 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans une boîte en carton.
- Un flacon bleu et blanc en PEHD scellé, avec un bouchon sécurité enfants à vis, dans une boîte en carton, contenant 56 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg.
- Un flacon bleu et blanc en PEHD scellé, avec un bouchon sécurité enfants à vis, dans une boîte en carton, contenant 56 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: + 420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 6 405 328

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21220174

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.