

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé de 4 mm x 8 mm

Comprimé blanc, biconvexe, en forme de capsule, gravé avec « Pfizer » sur une face et « CHX 0.5 » sur l'autre face.

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 bénéficier d'une nouvelle tentative de sevrage avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1).

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

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

Sujet âgé

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

Insuffisant rénal

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

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

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

Insuffisant hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet du sevrage tabagique

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

Symptômes neuropsychiatriques

Des modifications du comportement ou pensée anormale, de l'anxiété, une psychose, des sautes d'humeur, un comportement agressif, une dépression, des idées et comportements suicidaires et des

tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX depuis sa commercialisation.

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

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

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

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

Antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

Crises convulsives

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

Arrêt du traitement

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

Événements cardiovasculaires

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

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas de réaction d'hypersensibilité dont des œdèmes de Quincke ont été rapportés chez les patients traités par varénicline. Les signes cliniques ont inclus des œdèmes de la face/gonflements du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou (gorge et larynx) et des extrémités. De rares cas d'œdèmes de Quincke mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une intervention médicale urgente en raison d'une détresse respiratoire ont été rapportés. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter le traitement par varénicline et contacter un professionnel de santé immédiatement.

Réactions cutanées

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

Excipient

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

Cimétidine

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

Digoxine

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

Warfarine

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

Alcool

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

Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique

Bupropion

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

Produits de substitution nicotinique (PSN)

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Résumé tabulé des effets indésirables

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

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| Infections et infestations | |
| Très fréquent | Rhinopharyngite |
| Fréquent | Bronchite, sinusite |
| Peu fréquent | Infection fongique, infection virale |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Rare | Diminution du nombre de plaquettes |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Fréquent | Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit |
| Peu fréquent | Hyperglycémie |
| Rare | Diabète, polydipsie |

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|---|--|
| Affections psychiatriques | |
| Très fréquent | Rêves anormaux, insomnie |
| Peu fréquent | Idées suicidaires, agression, panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido |
| Rare | Psychose, somnambulisme, comportement anormal, dysphorie, bradypsychie |
| Affections du système nerveux | |
| Très fréquent | Céphalées |
| Fréquent | Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie |
| Peu fréquent | Crise convulsive, tremblements, léthargie, hypoesthésie |
| Rare | Accident vasculaire cérébral, hypertonie, dysarthrie, anomalie de la coordination, hypoguesie, trouble du sommeil lié au rythme circadien |
| Fréquence indéterminée | Perte de connaissance transitoire |
| Affections oculaires | |
| Peu fréquent | Conjonctivite, douleur oculaire |
| Rare | Scotome, coloration anormale de la sclère, mydriase, photophobie, myopie, augmentation de la sécrétion lacrymale |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Peu fréquent | Acouphènes |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent | Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque |
| Rare | Fibrillation auriculaire, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme |
| Affections vasculaires | |
| Peu fréquent | Augmentation de la pression artérielle, bouffée de chaleur |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Fréquent | Dyspnée, toux |
| Peu fréquent | Inflammation respiratoire haute, congestion des voies respiratoires, dysphonie, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion des sinus, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée |
| Rare | Douleur laryngée, ronflement |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent | Nausées |
| Fréquent | Reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale |
| Peu fréquent | Émission de selles sanglantes, gastrite, modification du transit intestinal, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale |
| Rare | Hématémèse, fèces anormales, langue chargée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Éruption, prurit |
| Peu fréquent | Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes |
| Rare | Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| Fréquent | Arthralgie, myalgie, dorsalgie |
| Peu fréquent | Spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique du thorax |
| Rare | Raideur articulaire, syndrome de Tietze |

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| 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 standards de prise en charge doivent être instituées en fonction des besoins.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La varénicline se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ 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 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 cliniques

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

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

Etudes cliniques comparatives

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

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

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

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

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

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme

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

Etude sur le maintien de l'abstinence

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

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

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

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

Date d'arrêt flexible entre les semaines 1 et 5

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

Etude sur des sujets traités à nouveau par CHAMPIX

CHAMPIX a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 494 patients ayant déjà tenté d'arrêter de fumer avec CHAMPIX et n'ayant pas réussi ou ayant rechuté après le traitement. Les sujets qui ont présenté un effet indésirable préoccupant pendant le traitement précédent ont été exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe traité par CHAMPIX 1 mg deux fois par jour (N = 249) ou un groupe placebo (N = 245) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivi jusqu'à 40 semaines après le traitement. Les patients inclus dans cette étude avaient déjà pris CHAMPIX lors d'une précédente tentative de sevrage (pendant une durée de traitement totale

de deux semaines minimum), au moins trois mois avant l'inclusion dans l'étude, et avaient recommencé à fumer depuis au moins quatre semaines.

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

Approche progressive du sevrage tabagique

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

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

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire

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

Les cas de décès et les événements cardiovasculaires graves ont été évalués en aveugle par un comité. Les événements évalués suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥ 1 % dans chaque groupe de traitement pendant le traitement (ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement) : infarctus du myocarde non fatal (1.1 % contre 0.3 % pour CHAMPIX et le placebo, respectivement) et hospitalisation pour angine de poitrine (0.6 % contre 1.1 %). Pendant la période de suivi après le

traitement jusqu'à la semaine 52, les événements évalués ont inclus un besoin de revascularisation coronarienne (2.0 % contre 0.6 %), une hospitalisation pour angine de poitrine (1.7 % contre 1.1 %) et une maladie vasculaire périphérique (MVP) nouvellement diagnostiquée ou une admission pour une intervention dans le cadre d'une MVP (1.4 % contre 0.6 %). Certains des patients nécessitant une revascularisation coronarienne ont subi l'intervention dans le cadre de la prise en charge d'un infarctus du myocarde non fatal et d'une hospitalisation pour angine de poitrine. Le décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 0.3 % des patients dans le bras CHAMPIX et chez 0.6 % des patients dans le bras placebo pour la durée de l'étude de 52 semaines.

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

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

La méta-analyse a montré que l'exposition à CHAMPIX donnait lieu à un rapport des risques de MACE de 2,83 (intervalle de confiance 95 % : 0,76 à 10,55 ; $p = 0,12$) pour les patients en cours de traitement et de 1,95 (intervalle de confiance 95 % : 0,79 à 4,82 ; $p = 0,15$) pour les patients dans les 30 jours suivant le traitement. Ces chiffres correspondent à une augmentation estimée de 6,5 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 %]).

Étude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

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

Sujets atteints de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée

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

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

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

Étude conduite chez des sujets présentant des antécédents de trouble dépressif majeur

L'efficacité de la varénicline a été confirmée dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo conduite chez 525 sujets présentant des antécédents de dépression majeure au cours des deux dernières années ou sous traitement actuel stable. Les taux de sevrage dans cette population étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale. Le taux d'abstinence continue entre les semaines 9 -12 était de 35,9% dans le groupe de traitement varénicline versus 15,6% dans le groupe placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) et entre les semaines 9-52 était de 20,3% versus 10,4% respectivement (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) 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 ≥ 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.

Étude de la sécurité neuropsychiatrique chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

| | Cohorte non psychiatrique N=3 984 | | | |
|--|--|-------------------------|-------------------------|----------------|
| | Varénicline | Bupropion | PSN | Placebo |
| Nombre de patients traités | 990 | 989 | 1006 | 999 |
| Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%) | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| DR (IC 95 %) vs placebo | -1,28 (-2,40 ; -0,15) | -0,08 (-1,37 ; 1,21) | -0,21 (-1,54 ; 1,12) | |
| Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%) | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

| | Cohorte psychiatrique | | | |
|--|------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| | N=4 074 | | | |
| | Varénicline | Bupropion | PSN | Placebo |
| Nombre de patients traités | 1026 | 1017 | 1016 | 1015 |
| Événements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%) | 67 (6,5) | 68 (6,7) | 53 (5,2) | 50 (4,9) |
| DR (IC 95 %) vs placebo | 1,59 (-0,42 ; 3,59) | 1,78 (-0,24 ; 3,81) | 0,37 (-1,53 ; 2,26) | |
| Composants du critère d'évaluation primaire des événements indésirables NPS n (%) : | | | | |
| Anxiété ^a | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 6 (0,6) | 2 (0,2) |
| Dépression ^a | 6 (0,6) | 4 (0,4) | 7 (0,7) | 6 (0,6) |
| Sensation anormale ^a | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Hostilité ^a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Agitation ^b | 25 (2,4) | 29 (2,9) | 21 (2,1) | 22 (2,2) |
| Agressivité ^b | 14 (1,4) | 9 (0,9) | 7 (0,7) | 8 (0,8) |
| Délire ^b | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 |
| Hallucinations ^b | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 2 (0,2) |
| Idée d'homicide ^b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Manie ^b | 7 (0,7) | 9 (0,9) | 3 (0,3) | 6 (0,6) |
| Panique ^b | 7 (0,7) | 16 (1,6) | 13 (1,3) | 7 (0,7) |
| Paranoïa ^b | 1 (0,1) | 0 | 0 | 2 (0,2) |
| Psychose ^b | 4 (0,4) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| Comportement suicidaire ^b | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| Idées suicidaires ^b | 5 (0,5) | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 2 (0,2) |
| Suicide ^b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Événements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |

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

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

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

| | Cohorte psychiatrique N=4074 | | | |
|--------------------------------------|---|---|---|---|
| | Varénicline N=1026 n (%) | Bupropion N=1017 n (%) | PSN N=1016 n (%) | Placebo N=1015 n (%) |
| Pendant le traitement | | | | |
| Nombre évalué | 1017 | 1012 | 1006 | 1006 |
| Idées et/ou comportement suicidaires | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Comportement suicidaire | 0 | 1 (0,1) | 0 | 2 (0,2) |
| Idées suicidaires | 27 (2,7) | 15 (1,5) | 20 (2,0) | 25 (2,5) |
| Pendant le suivi | | | | |
| Nombre évalué | 833 | 836 | 824 | 791 |
| Idées et/ou comportement suicidaires | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |
| Comportement suicidaire | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Idées suicidaires | 14 (1,7) | 4 (0,5) | 9 (1,1) | 11 (1,4) |

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

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

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

| | Cohorte non psychiatrique | Cohorte psychiatrique |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p | | |
| Varénicline vs placebo | 2,99 (2,33 ; 3,83), P<0,0001 | 2,50 (1,90 ; 3,29), P<0,0001 |
| Bupropion vs placebo | 2,00 (1,54 ; 2,59), P<0,0001 | 1,77 (1,33 ; 2,36), P<0,0001 |
| PSN vs placebo | 1,96 (1,51 ; 2,54), P<0,0001 | 1,65 (1,24 ; 2,20), P=0,0007 |
| Varénicline vs bupropion | 1,49 (1,20 ; 1,85), P=0,0003 | 1,41 (1,11 ; 1,79), P=0,0047 |
| Varénicline vs PSN | 1,52 (1,23 ; 1,89), P=0,0001 | 1,51 (1,19 ; 1,93), P=0,0008 |

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

Méta-analyses et études observationnelles de la sécurité neuropsychiatrique

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

Arrêt du traitement

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

Analyses des essais cliniques :

Une méta-analyse de 5 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, incluant 1907 patients (1130 traités par varénicline, 777 sous placebo) a été réalisée afin d'évaluer les idées et comportements suicidaires tels que rapportés sur l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Cette méta-analyse incluait un essai (N = 127) mené chez des patients présentant des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, ainsi qu'un essai (N = 525) mené chez des patients présentant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des idées et/ou comportements suicidaires chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, comme montré dans le tableau ci-dessous. Sur les 55 patients ayant signalé des idées ou comportements suicidaires, 48 (24 traités par varénicline et 24 sous placebo) provenaient des deux essais ayant inclus des patients présentant des antécédents de schizophrénie / trouble schizo-affectif ou des antécédents de dépression. Peu de patients ont signalé ces événements dans les trois autres essais (4 traités par varénicline et 3 sous placebo).

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

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

* Parmi ces patients, un patient de chaque groupe de traitement a signalé un comportement suicidaire.

** Patients ayant présenté des événements jusqu'à 30 jours après le traitement ; les pourcentages ne sont pas pondérés par étude.

RR des taux d'incidence pour 100 patients-années

Une méta-analyse de 18 essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, a été réalisée pour évaluer la sécurité neuropsychiatrique de la varénicline. Ces essais cliniques incluaient les 5 essais décrits ci-dessus ayant utilisé l'échelle C-SSRS, et 8521 patients au total (5072 varénicline et 3449 placebo), dont certains présentaient des maladies psychiatriques. Les

résultats ont montré une incidence similaire des événements indésirables neuropsychiatriques combinés, autre que les troubles du sommeil, chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, avec un Risque Relatif (RR) de 1,01 (IC 95 % : 0,89 à 1,15). Les données regroupées de ces 18 essais ont montré une incidence similaire pour chaque catégorie d'événements psychiatriques chez les patients traités par la varénicline en comparaison à ceux ayant reçu le placebo. Le tableau ci-dessous répertorie les catégories d'événements indésirables liés à la sécurité psychiatrique, autres que les troubles et anomalies du sommeil les plus fréquemment rapportées ($\geq 1\%$).

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

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

* NCA = non classés ailleurs

Les chiffres (pourcentages) correspondent au nombre de patients ayant rapporté l'événement.

Études observationnelles

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

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

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

Etude réalisée sur une cohorte de femmes enceintes

Une étude menée sur une cohorte de population a comparé les nourrissons exposés à CHAMPIX *in utero* (N = 335) aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse (N = 78 412) et aux nourrissons nés de mères non fumeuses (N = 806 438). Dans cette étude, les nourrissons exposés à CHAMPIX *in utero* ont présenté de plus faibles taux de malformations congénitales (3,6 % *versus* 4,3 %), de mortinatalité (0,3 % *versus* 0,5 %), de naissance prématurée (7,5 % *versus* 7,9 %), de petite taille pour l'âge gestationnel (12,5 % *versus* 17,1 %) et de rupture prématurée des membranes (3,6 % *versus* 5,4 %) comparés aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse.

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

La varénicline se répartit dans les tissus, dont le cerveau. Le volume de distribution apparent est en moyenne de 415 litres (%CV = 50) à l'état d'équilibre. La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible ($\leq 20\%$) 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 la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels aux doses étudiées allant de 0,5 mg à 2 mg par jour. L'exposition systémique à l'état d'équilibre chez les adolescents pesant plus de 55 kg, évaluée par l'ASC (0-24), a été comparable à celle observée à la même dose chez l'adulte. Après administration d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, l'exposition journalière à la varénicline à l'état d'équilibre était en moyenne supérieure (d'environ 40%) chez les adolescents pesant jusqu'à 55 kg par rapport à celle observée chez l'adulte.

L'utilisation de CHAMPIX n'est pas recommandée pour la population pédiatrique car son efficacité dans cette population n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau des comprimés

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

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
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 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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé de 5 mm x 10 mm

Comprimé bleu clair, biconvexe, en forme de capsule, gravé avec « Pfizer » sur une face et « CHX 1.0 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

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

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

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

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

Sujet âgé

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

Insuffisant rénal

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

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

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

Insuffisant hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet du sevrage tabagique

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

Symptômes neuropsychiatriques

Des modifications du comportement ou pensée anormale, de l'anxiété, une psychose, des sautes d'humeur, un comportement agressif, une dépression, des idées et comportements suicidaires et des

tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX depuis sa commercialisation.

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

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

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

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

Antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

Crises convulsives

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

Arrêt du traitement

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

Événements cardiovasculaires

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

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas de réaction d'hypersensibilité dont des œdèmes de Quincke ont été rapportés chez les patients traités par varénicline. Les signes cliniques ont inclus des œdèmes de la face/gonflements du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou (gorge et larynx) et des extrémités. De rares cas d'œdèmes de Quincke mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une intervention médicale urgente en raison d'une détresse respiratoire ont été rapportés. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter le traitement par varénicline et contacter un professionnel de santé immédiatement.

Réactions cutanées

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

Excipient

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

Cimétidine

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

Digoxine

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

Warfarine

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

Alcool

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

Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique

Bupropion

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

Produits de substitution nicotinique (PSN)

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal suggèrent que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. La décision soit de continuer/d'arrêter

l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par CHAMPIX, tiendra compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par CHAMPIX pour la mère.

Fertilité

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Résumé tabulé des effets indésirables

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

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| Infections et infestations | |
| Très fréquent | Rhinopharyngite |
| Fréquent | Bronchite, sinusite |
| Peu fréquent | Infection fongique, infection virale |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Rare | Diminution du nombre de plaquettes |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|---|--|
| Fréquent | Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit |
| Peu fréquent | Hyperglycémie |
| Rare | Diabète, polydipsie |
| Affections psychiatriques | |
| Très fréquent | Rêves anormaux, insomnie |
| Peu fréquent | Idées suicidaires, agression, panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido |
| Rare | Psychose, somnambulisme, comportement anormal, dysphorie, bradypsychie |
| Affections du système nerveux | |
| Très fréquent | Céphalées |
| Fréquent | Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie |
| Peu fréquent | Crise convulsive, tremblements, léthargie, hypoesthésie |
| Rare | Accident vasculaire cérébral, hypertonie, dysarthrie, anomalie de la coordination, hypoguesie, trouble du sommeil lié au rythme circadien |
| Fréquence indéterminée | Perte de connaissance transitoire |
| Affections oculaires | |
| Peu fréquent | Conjonctivite, douleur oculaire |
| Rare | Scotome, coloration anormale de la sclère, mydriase, photophobie, myopie, augmentation de la sécrétion lacrymale |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Peu fréquent | Acouphènes |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent | Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque |
| Rare | Fibrillation auriculaire, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme |
| Affections vasculaires | |
| Peu fréquent | Augmentation de la pression artérielle, bouffée de chaleur |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Fréquent | Dyspnée, toux |
| Peu fréquent | Inflammation respiratoire haute, congestion des voies respiratoires, dysphonie, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion des sinus, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée |
| Rare | Douleur laryngée, ronflement |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent | Nausées |
| Fréquent | Reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale |
| Peu fréquent | Émission de selles sanglantes, gastrite, modification du transit intestinal, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale |
| Rare | Hématémèse, fèces anormales, langue chargée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Éruption, prurit |
| Peu fréquent | Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes |
| Rare | Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| 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 standards de prise en charge doivent être instituées en fonction des besoins.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La varénicline se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ 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 cliniques

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

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

Etudes cliniques comparatives

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

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

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

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

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

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme

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

Etude sur le maintien de l'abstinence

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

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

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

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

Date d'arrêt flexible entre les semaines 1 et 5

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

Etude sur des sujets traités à nouveau par CHAMPIX

CHAMPIX a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 494 patients ayant déjà tenté d'arrêter de fumer avec CHAMPIX et n'ayant pas réussi ou ayant rechuté après le traitement. Les sujets qui ont présenté un effet indésirable préoccupant pendant le traitement précédent ont été exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe traité par CHAMPIX 1 mg deux fois par jour (N = 249) ou un groupe placebo (N = 245) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivi jusqu'à 40 semaines après le traitement. Les patients inclus dans cette étude avaient déjà pris CHAMPIX lors d'une précédente tentative de sevrage (pendant une durée de traitement totale

de deux semaines minimum), au moins trois mois avant l'inclusion dans l'étude, et avaient recommencé à fumer depuis au moins quatre semaines.

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

Approche progressive du sevrage tabagique

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

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

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire

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

Les cas de décès et les événements cardiovasculaires graves ont été évalués en aveugle par un comité. Les événements évalués suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥ 1 % dans chaque groupe de traitement pendant le traitement (ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement) : infarctus du myocarde non fatal (1.1 % contre 0.3 % pour CHAMPIX et le placebo, respectivement) et

hospitalisation pour angine de poitrine (0.6 % contre 1.1 %). Pendant la période de suivi après le traitement jusqu'à la semaine 52, les événements évalués ont inclus un besoin de revascularisation coronarienne (2.0 % contre 0.6 %), une hospitalisation pour angine de poitrine (1.7 % contre 1.1 %) et une maladie vasculaire périphérique (MVP) nouvellement diagnostiquée ou une admission pour une intervention dans le cadre d'une MVP (1.4 % contre 0.6 %). Certains des patients nécessitant une revascularisation coronarienne ont subi l'intervention dans le cadre de la prise en charge d'un infarctus du myocarde non fatal et d'une hospitalisation pour angine de poitrine. Le décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 0.3 % des patients dans le bras CHAMPIX et chez 0.6 % des patients dans le bras placebo pour la durée de l'étude de 52 semaines.

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

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

La méta-analyse a montré que l'exposition à CHAMPIX donnait lieu à un rapport des risques de MACE de 2,83 (intervalle de confiance 95 % : 0,76 à 10,55 ; $p = 0,12$) pour les patients en cours de traitement et de 1,95 (intervalle de confiance 95 % : 0,79 à 4,82 ; $p = 0,15$) pour les patients dans les 30 jours suivant le traitement. Ces chiffres correspondent à une augmentation estimée de 6,5 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 %]).

Étude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

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

Sujets atteints de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée

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

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

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

Étude conduite chez des sujets présentant des antécédents de trouble dépressif majeur

L'efficacité de la varénicline a été confirmée dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo conduite chez 525 sujets présentant des antécédents de dépression majeure au cours des deux dernières années ou sous traitement actuel stable. Les taux de sevrage dans cette population étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale. Le taux d'abstinence continue entre les semaines 9-12 était de 35,9% dans le groupe de traitement varénicline versus 15,6% dans le groupe placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) et entre les semaines 9-52 était de 20,3% versus 10,4% respectivement (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) 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 ≥ 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.

Étude de la sécurité neuropsychiatrique chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique

La varénicline a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée contre placebo incluant des sujets présentant des antécédents de maladie psychiatrique (cohorte psychiatrique, N = 4 074) et des sujets ne présentant pas d'antécédents de maladie psychiatrique (cohorte non psychiatrique, N = 3 984). Des sujets âgés de 18 à 75 ans, fumant 10 cigarettes ou plus par jour ont été randomisés 1:1:1:1 pour recevoir 1 mg de varénicline 2 fois par jour, 150 mg de bupropion LP 2 fois par jour, un produit de substitution nicotinique en patch (PSN) dosé à 21 mg/jour avec diminution progressive de la dose ou un placebo pour une période de traitement de 12 semaines, suivies de 12 semaines de suivi post-traitement.

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

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

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

| | Cohorte non psychiatrique N=3 984 | | | |
|--|--|-------------------------|-------------------------|----------------|
| | Varénicline | Bupropion | PSN | Placebo |
| Nombre de patients traités | 990 | 989 | 1006 | 999 |
| Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%) | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| DR (IC 95 %) vs placebo | -1,28 (-2,40 ; -0,15) | -0,08 (-1,37 ; 1,21) | -0,21 (-1,54 ; 1,12) | |
| Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%) | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

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

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

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

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

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

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

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

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

| | Cohorte non psychiatrique | Cohorte psychiatrique |
|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Varénicline vs placebo | 2,99 (2,33 ; 3,83), P<0,0001 | 2,50 (1,90 ; 3,29), P<0,0001 |
| Bupropion vs placebo | 2,00 (1,54 ; 2,59), P<0,0001 | 1,77 (1,33 ; 2,36), P<0,0001 |
| PSN vs placebo | 1,96 (1,51 ; 2,54), P<0,0001 | 1,65 (1,24 ; 2,20), P=0,0007 |
| Varénicline vs bupropion | 1,49 (1,20 ; 1,85) P=0,0003 | 1,41 (1,11 ; 1,79), P=0,0047 |
| Varénicline vs PSN. | 1,52 (1,23 ; 1,89), P=0,0001 | 1,51 (1,19 ; 1,93), P=0,0008 |

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

Méta-analyses et études observationnelles de la sécurité neuropsychiatrique

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

Arrêt du traitement

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

Analyses des essais cliniques :

Une méta-analyse de 5 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, incluant 1907 patients (1130 traités par varénicline, 777 sous placebo) a été réalisée afin d'évaluer les idées et comportements suicidaires tels que rapportés sur l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Cette méta-analyse incluait un essai (N = 127) mené chez des patients présentant des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, ainsi qu'un essai (N = 525) mené chez des patients présentant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des idées et/ou comportements suicidaires chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, comme montré dans le tableau ci-dessous. Sur les 55 patients ayant signalé des idées ou comportements suicidaires, 48 (24 traités par varénicline et 24 sous placebo) provenaient des deux essais ayant inclus des patients présentant des antécédents de schizophrénie / trouble schizo-affectif ou des antécédents de dépression. Peu de patients ont signalé ces événements dans les trois autres essais (4 traités par varénicline et 3 sous placebo).

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

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

* Parmi ces patients, un patient de chaque groupe de traitement a signalé un comportement suicidaire.

** Patients ayant présenté des événements jusqu'à 30 jours après le traitement ; les pourcentages ne sont pas pondérés par étude.

RR des taux d'incidence pour 100 patients-années

Une méta-analyse de 18 essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, a été réalisée pour évaluer la sécurité neuropsychiatrique de la varénicline. Ces essais cliniques incluaient les 5 essais décrits ci-dessus ayant utilisé l'échelle C-SSRS, et 8521 patients au total (5072 varénicline et 3449 placebo), dont certains présentaient des maladies psychiatriques. Les

résultats ont montré une incidence similaire des événements indésirables neuropsychiatriques combinés, autre que les troubles du sommeil, chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, avec un Risque Relatif (RR) de 1,01 (IC 95 % : 0,89 à 1,15). Les données regroupées de ces 18 essais ont montré une incidence similaire pour chaque catégorie d'événements psychiatriques chez les patients traités par la varénicline en comparaison à ceux ayant reçu le placebo. Le tableau ci-dessous répertorie les catégories d'événements indésirables liés à la sécurité psychiatrique, autres que les troubles et anomalies du sommeil les plus fréquemment rapportées ($\geq 1\%$).

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

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

* NCA = non classés ailleurs

Les chiffres (pourcentages) correspondent au nombre de patients ayant rapporté l'événement.

Études observationnelles

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

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

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

Etude réalisée sur une cohorte de femmes enceintes

Une étude menée sur une cohorte de population a comparé les nourrissons exposés à CHAMPIX *in utero* (N = 335) aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse (N = 78 412) et aux nourrissons nés de mères non fumeuses (N = 806 438). Dans cette étude, les nourrissons exposés à CHAMPIX *in utero* ont présenté de plus faibles taux de malformations congénitales (3,6 % *versus* 4,3 %), de mortinatalité (0,3 % *versus* 0,5 %), de naissance prématurée (7,5 % *versus* 7,9 %), de petite taille pour l'âge gestationnel (12,5 % *versus* 17,1 %) et de rupture prématurée des membranes (3,6 % *versus* 5,4 %) comparés aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse.

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

La varénicline se répartit dans les tissus, dont le cerveau. Le volume de distribution apparent est en moyenne de 415 litres (%CV = 50) à l'état d'équilibre. La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible ($\leq 20\%$) 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 la population pédiatrique âgés de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels aux doses étudiées allant de 0,5 mg à 2 mg par jour. L'exposition systémique à l'état d'équilibre chez les adolescents pesant plus de 55 kg, évaluée par l'ASC (0-24), a été comparable à celle observée à la même dose chez l'adulte. Après administration d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, l'exposition journalière à la varénicline à l'état d'équilibre était en moyenne supérieure (d'environ 40%) chez les adolescents pesant jusqu'à 55 kg par rapport à celle observée chez l'adulte.

L'utilisation de CHAMPIX n'est pas recommandée pour la population pédiatrique car son efficacité dans cette population n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau des comprimés

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

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
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 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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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 : 29 Juin 2016

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/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg comprimés pelliculés

CHAMPIX 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

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

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de CHAMPIX doit habituellement 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 bénéficier d'une nouvelle tentative de sevrage avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1).

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

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

Sujet âgé

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

Insuffisant rénal

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

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

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

Insuffisant hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet du sevrage tabagique

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

Symptômes neuropsychiatriques

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

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

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

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

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

Antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

Crises convulsives

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

Arrêt du traitement

A la fin du traitement, l'arrêt de CHAMPIX a été associé à une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression, et/ou de l'insomnie pour tout au plus 3% des patients. Le

prescripteur doit informer le patient en conséquence et discuter ou envisager la nécessité d'un arrêt progressif.

Événements cardiovasculaires

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

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas de réaction d'hypersensibilité dont des œdèmes de Quincke ont été rapportés chez les patients traités par varénicline. Les signes cliniques ont inclus des œdèmes de la face/gonflements du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou (gorge et larynx) et des extrémités. De rares cas d'œdèmes de Quincke mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une intervention médicale urgente en raison d'une détresse respiratoire ont été rapportés. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter le traitement par varénicline et contacter un professionnel de santé immédiatement.

Réactions cutanées

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

Excipient

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

Cimétidine

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

Digoxine

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

Warfarine

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

Alcool

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

Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique

Bupropion

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

Produits de substitution nicotinique (PSN)

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal suggèrent que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. La décision soit de continuer/d'arrêter

l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par CHAMPIX, tiendra compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par CHAMPIX pour la mère.

Fertilité

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Résumé tabulé des effets indésirables

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

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| Infections et infestations | |
| Très fréquent | Rhinopharyngite |
| Fréquent | Bronchite, sinusite |
| Peu fréquent | Infection fongique, infection virale |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Rare | Diminution du nombre de plaquettes |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|---|--|
| Fréquent | Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit |
| Peu fréquent | Hyperglycémie |
| Rare | Diabète, polydipsie |
| Affections psychiatriques | |
| Très fréquent | Rêves anormaux, insomnie |
| Peu fréquent | Idées suicidaires, agression, panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido |
| Rare | Psychose, somnambulisme, comportement anormal, dysphorie, bradypsychie |
| Affections du système nerveux | |
| Très fréquent | Céphalées |
| Fréquent | Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie |
| Peu fréquent | Crise convulsive, tremblements, léthargie, hypoesthésie |
| Rare | Accident vasculaire cérébral, hypertonie, dysarthrie, anomalie de la coordination, hypoguesie, trouble du sommeil lié au rythme circadien |
| Fréquence indéterminée | Perte de connaissance transitoire |
| Affections oculaires | |
| Peu fréquent | Conjonctivite, douleur oculaire |
| Rare | Scotome, coloration anormale de la sclère, mydriase, photophobie, myopie, augmentation de la sécrétion lacrymale |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Peu fréquent | Acouphènes |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent | Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque |
| Rare | Fibrillation auriculaire, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme |
| Affections vasculaires | |
| Peu fréquent | Augmentation de la pression artérielle, bouffée de chaleur |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Fréquent | Dyspnée, toux |
| Peu fréquent | Inflammation respiratoire haute, congestion des voies respiratoires, dysphonie, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion des sinus, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée |
| Rare | Douleur laryngée, ronflement |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent | Nausées |
| Fréquent | Reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale |
| Peu fréquent | Émission de selles sanglantes, gastrite, modification du transit intestinal, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale |
| Rare | Hématémèse, fèces anormales, langue chargée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Éruption, prurit |
| Peu fréquent | Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes |
| Rare | Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| 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 standards de prise en charge doivent être instituées en fonction des besoins.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La varénicline se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ 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 cliniques

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

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

Etudes cliniques comparatives

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

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

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

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

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

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme

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

Etude sur le maintien de l'abstinence

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

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

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

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

Date d'arrêt flexible entre les semaines 1 et 5

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

Etude sur des sujets traités à nouveau par CHAMPIX

CHAMPIX a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 494 patients ayant déjà tenté d'arrêter de fumer avec CHAMPIX et n'ayant pas réussi ou ayant rechuté après le traitement. Les sujets qui ont présenté un effet indésirable préoccupant pendant le traitement précédent ont été exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe traité par CHAMPIX 1 mg deux fois par jour (N = 249) ou un groupe placebo (N = 245) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivi jusqu'à 40 semaines après le traitement. Les patients inclus dans cette étude avaient

déjà pris CHAMPIX lors d'une précédente tentative de sevrage (pendant une durée de traitement totale de deux semaines minimum), au moins trois mois avant l'inclusion dans l'étude, et avaient recommencé à fumer depuis au moins quatre semaines.

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

Approche progressive du sevrage tabagique

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

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

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

*AC : taux d'abstinence continue

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

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire

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

Les cas de décès et les événements cardiovasculaires graves ont été évalués en aveugle par un comité. Les événements évalués suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥ 1 % dans chaque groupe de traitement pendant le traitement (ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement) : infarctus du

myocarde non fatal (1.1 % contre 0.3 % pour CHAMPIX et le placebo, respectivement) et hospitalisation pour angine de poitrine (0.6 % contre 1.1 %). Pendant la période de suivi après le traitement jusqu'à la semaine 52, les événements évalués ont inclus un besoin de revascularisation coronarienne (2.0 % contre 0.6 %), une hospitalisation pour angine de poitrine (1.7 % contre 1.1 %) et une maladie vasculaire périphérique (MVP) nouvellement diagnostiquée ou une admission pour une intervention dans le cadre d'une MVP (1.4 % contre 0.6 %). Certains des patients nécessitant une revascularisation coronarienne ont subi l'intervention dans le cadre de la prise en charge d'un infarctus du myocarde non fatal et d'une hospitalisation pour angine de poitrine. Le décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 0.3 % des patients dans le bras CHAMPIX et chez 0.6 % des patients dans le bras placebo pour la durée de l'étude de 52 semaines.

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

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

La méta-analyse a montré que l'exposition à CHAMPIX donnait lieu à un rapport des risques de MACE de 2,83 (intervalle de confiance 95 % : 0,76 à 10,55 ; $p = 0,12$) pour les patients en cours de traitement et de 1,95 (intervalle de confiance 95 % : 0,79 à 4,82 ; $p = 0,15$) pour les patients dans les 30 jours suivant le traitement. Ces chiffres correspondent à une augmentation estimée de 6,5 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 %]).

Étude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

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

Sujets atteints de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée

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

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

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

Étude conduite chez des sujets présentant des antécédents de trouble dépressif majeur

L'efficacité de la varénicline a été confirmée dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo conduite chez 525 sujets présentant des antécédents de dépression majeure au cours des deux dernières années ou sous traitement actuel stable. Les taux de sevrage dans cette population étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale. Le taux d'abstinence continue entre les semaines 9-12 était de 35,9% dans le groupe de traitement varénicline versus 15,6% dans le groupe placebo (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) et entre les semaines 9-52 était de 20,3% versus 10,4% respectivement (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) 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 ≥ 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.

Étude de la sécurité neuropsychiatrique chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique

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

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

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

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

| | Cohorte non psychiatrique | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| | N = 3 984 | | | |
| | Varénicline | Bupropion | PSN | Placebo |
| Nombre de patients traités | 990 | 989 | 1006 | 999 |
| Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%) | 13 (1,3) | 22 (2,2) | 25 (2,5) | 24 (2,4) |
| DR (IC 95 %) vs placebo | -1,28 (-2,40 ; -0,15) | -0,08 (-1,37 ; 1,21) | -0,21 (-1,54 ; 1,12) | |
| Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%) | 1 (0,1) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 5 (0,5) |

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

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

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

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

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

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

PSN=Produit de substitution nicotinique en patch

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

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

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

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

| | Cohorte non psychiatrique | Cohorte psychiatrique |
|---|----------------------------------|------------------------------|
| AC 9-12 n/N (%) | | |
| Varénicline | 382/1005 (38,0 %) | 301/1032 (29,2 %) |
| Bupropion | 261/1001 (26,1 %) | 199/1033 (19,3 %) |
| PSN | 267/1013 (26,4 %) | 209/1025 (20,4 %) |
| Placebo | 138/1009 (13,7 %) | 117/1026 (11,4 %) |
| Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p | | |
| Varénicline vs placebo | 4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001 |
| Bupropion vs placebo | 2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001 |
| PSN vs placebo | 2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001 |
| Varénicline vs bupropion | 1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001 |
| Varénicline vs PSN | 1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001 |

| | Cohorte non psychiatrique | Cohorte psychiatrique |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| AC 9-24 n/N (%) | | |
| Varénicline | 256/1005 (25,5 %) | 189/1032 (18,3 %) |
| Bupropion | 188/1001 (18,8 %) | 142/1033 (13,7 %) |
| PSN | 187/1013 (18,5 %) | 133/1025 (13,0 %) |
| Placebo | 106/1009 (10,5 %) | 85/1026 (8,3 %) |
| Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p | | |
| Varénicline vs placebo | 2,99 (2,33 ; 3,83), P<0,0001 | 2,50 (1,90 ; 3,29) , P<0,0001 |
| Bupropion vs placebo | 2,00 (1,54 ; 2,59), P<0,0001 | 1,77 (1,33 ; 2,36) , P<0,0001 |
| PSN vs placebo | 1,96 (1,51 ;2,54), P<0,0001 | 1,65 (1,24 ; 2,20), P=0,0007 |
| Varénicline vs bupropion | 1,49 (1,20 ; 1,85) P=0,0003 | 1,41 (1,11 ; 1,79), P=0,0047 |
| Varénicline vs PSN | 1,52 (1,23 ; 1,89), P=0,0001 | 1,51 (1,19 ; 1,93), P=0,0008 |

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

Méta-analyses et études observationnelles de la sécurité neuropsychiatrique

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

Arrêt du traitement

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

Analyses des essais cliniques :

Une méta-analyse de 5 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, incluant 1907 patients (1130 traités par varénicline, 777 sous placebo) a été réalisée afin d'évaluer les idées et comportements suicidaires tels que rapportés sur l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Cette méta-analyse incluait un essai (N = 127) mené chez des patients présentant des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, ainsi qu'un essai (N = 525) mené chez des patients présentant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des idées et/ou comportements suicidaires chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, comme montré dans le tableau ci-dessous. Sur les 55 patients ayant signalé des idées ou comportements suicidaires, 48 (24 traités par varénicline et 24 sous placebo) provenaient des deux essais ayant inclus des patients présentant des antécédents de schizophrénie / trouble schizo-affectif ou des antécédents de dépression. Peu de patients ont signalé ces événements dans les trois autres essais (4 traités par varénicline et 3 sous placebo).

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

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

* Parmi ces patients, un patient de chaque groupe de traitement a signalé un comportement suicidaire.

** Patients ayant présenté des événements jusqu'à 30 jours après le traitement ; les pourcentages ne sont pas pondérés par étude.

RR des taux d'incidence pour 100 patients-années

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

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

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

* NCA = non classés ailleurs

Les chiffres (pourcentages) correspondent au nombre de patients ayant rapporté l'événement.

Études observationnelles

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

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

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

Etude réalisée sur une cohorte de femmes enceintes

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

La varénicline se répartit dans les tissus, dont le cerveau. Le volume de distribution apparent est en moyenne de 415 litres (%CV = 50) à l'état d'équilibre. La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible ($\leq 20\%$) 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 la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels aux doses étudiées allant de 0,5 mg à 2 mg par jour. L'exposition systémique à l'état

d'équilibre chez les adolescents pesant plus de 55 kg, évaluée par l'ASC (0-24), a été comparable à celle observée à la même dose chez l'adulte. Après administration d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, l'exposition journalière à la varénicline à l'état d'équilibre était en moyenne supérieure (d'environ 40%) chez les adolescents pesant jusqu'à 55 kg par rapport à celle observée chez l'adulte. L'utilisation de CHAMPIX n'est pas recommandée pour la population pédiatrique car son efficacité dans cette population n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements d'initiation du traitement

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

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

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

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

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

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

Un étui contenant :

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

Un étui contenant :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

Conditionnements d'initiation au traitement :

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

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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
Allemagne

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100
Ascoli Piceno (AP)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

Etui thermoscellé contenant soit 2 ou 4 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

Conditionnement d'entretien contenant
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 »

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact.

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

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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

Etui thermoscellé contenant soit 2 ou 4 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**

Conditionnement d'entretien contenant
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 »

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact.

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

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

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.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

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

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

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

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
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 contenant
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 vous arrêtez de fumer doit se situer généralement entre le jour 8 et le jour 14.
Pour arrêter progressivement, veuillez consulter la notice pour les instructions concernant la posologie.

Semaine 1
Semaine 2

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact.
Ne contient pas de comprimé.

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

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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

**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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

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
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**

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.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

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

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

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 ou 2 plaquettes transparentes de 14 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 vous arrêtez de fumer doit se situer généralement entre le jour 8 et le jour 14.
Pour arrêter progressivement, veuillez consulter la notice pour les instructions concernant la posologie.

Semaine 1
Semaine 2-4

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact.
Ne contient pas de comprimé

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

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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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 varénicline, 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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

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

Une plaquette de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes 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 Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Conditionnement d'initiation du traitement pour une durée de 12 semaines contenant: 1 étui intermédiaire thermoscellé contenant 1 plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline et de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline et 1 plaquette de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline et 2 étuis intermédiaires thermoscellés contenant chacun 2 plaquettes de 28 comprimés pelliculés ou 4 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline – étiquetage extérieur et intérieur.

Contient la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 12 semaines contenant :
11 x 0,5 mg comprimés pelliculés
et
154 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 vous arrêtez de fumer doit se situer généralement entre le jour 8 et le jour 14.

Pour arrêter progressivement, veuillez consulter la notice pour les instructions concernant la posologie.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI INTERMÉDIAIRE

Conditionnement d'initiation du traitement pour une durée de 4 semaines contenant :
1 plaquette de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg de varénicline et de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline et 1 plaquette de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline – étiquetage intérieur et extérieur.

Ne contient pas de Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

Commencer au jour 1
Le jour où vous arrêtez de fumer doit se situer généralement entre le jour 8 et le jour 14.
Pour arrêter progressivement, veuillez consulter la notice pour les instructions concernant la posologie.

Semaine 1
Semaine 2-4

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact

Ne contient pas de comprimé

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
varénicline

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

Pfizer Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

Une plaquette de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
varénicline

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

Pfizer Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI INTERMÉDIAIRE

Conditionnement d'entretien

Étui thermoscellé contenant 2 plaquettes de 28 comprimés pelliculés ou 4 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline – étiquetage intérieur et extérieur

Sans Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

Conditionnement d'entretien contenant :
56 comprimés pelliculés

Ne peut être vendu séparément.

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 »

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

Conserver l'étui intact

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/360/025
EU/1/06/360/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

Une plaquette de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline, étui thermoscellé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
varénicline

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

Pfizer Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRE

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**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 MARCHÉ

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

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

EU/1/06/360/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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**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 MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

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

EU/1/06/360/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Non applicable.

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**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 MARCHÉ

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

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

EU/1/06/360/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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**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 MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (logo du titulaire de l'AMM)

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

EU/1/06/360/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Non applicable.

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

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

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, interrogez 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.

CHAMPIX peut également réduire le plaisir que vous éprouverez à fumer des cigarettes au cours du traitement.

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

Ne prenez jamais CHAMPIX

- si vous êtes allergique à la 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 ou votre famille, ou si vous développez des idées ou comportements suicidaires vous devez arrêter de prendre CHAMPIX et contacter votre médecin immédiatement pour une évaluation du traitement.

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 et d'anxiété et peut être associé à une aggravation des troubles psychiatriques. Si vous avez des antécédents de troubles psychiatriques, vous devez en parler à votre médecin.

Symptômes cardiaques

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.

Réactions d'hypersensibilité

Arrêtez de prendre CHAMPIX et prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants susceptibles d'indiquer une réaction allergique grave : gonflement du visage, des lèvres, de la langue, des gencives, de la gorge ou du corps et/ou difficulté à respirer ou présentation d'une respiration sifflante.

Réactions cutanées

Des cas d'éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe) ont été rapportés avec l'utilisation de CHAMPIX. Si vous développez une éruption cutanée, si votre peau commence à peler ou si des cloques apparaissent, vous devez arrêter de prendre CHAMPIX et contacter immédiatement un service médical d'urgence.

Enfants et adolescents

Il n'est pas recommandé d'utiliser CHAMPIX pour la population pédiatrique car son efficacité n'a pas été démontrée.

Autres médicaments et CHAMPIX

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

En raison de l'arrêt du tabagisme, avec ou sans traitement par CHAMPIX, un ajustement de la dose d'autres médicaments pourra 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 cimétidine (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

Consultez votre médecin avant de prendre CHAMPIX en association avec d'autres traitements pour l'arrêt du tabagisme.

CHAMPIX avec des aliments et boissons

Des cas d'augmentation des effets enivrants de l'alcool ont été rapportés chez des patients traités par CHAMPIX. Cependant, on ne sait pas si CHAMPIX augmente réellement les effets toxiques de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est préférable d'éviter l'utilisation de CHAMPIX si vous êtes enceinte. Demandez conseil à votre médecin si vous envisagez une grossesse.

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

CHAMPIX contient du sodium

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

3. Comment prendre CHAMPIX ?

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.

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.

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.

CHAMPIX se présente sous la forme de comprimés blancs (0,5 mg) et de comprimés bleu clair (1 mg). Vous devez commencer par le comprimé blanc puis généralement passer au comprimé bleu clair. 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.

CHAMPIX est à utiliser par voie orale.

Les comprimés de CHAMPIX doivent être avalés entiers avec de l'eau et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

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 reste 3 à 4 heures avant 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.

Dans le traitement du sevrage tabagique, le risque de reprise du tabagisme est élevé dans la période suivant immédiatement la fin du traitement. 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.

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.

Vous devez être conscient de la survenue possible de symptômes neuropsychiatriques graves, tels que agitation, humeur dépressive ou changement du comportement lors d'une tentative de sevrage tabagique avec ou sans CHAMPIX et vous devez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien si vous ressentez de tels symptômes.

Des effets indésirables graves peu fréquents ou rares sont survenus chez les personnes qui tentent d'arrêter de fumer avec CHAMPIX : crise convulsive, accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, idées suicidaires, perte de contact avec la réalité et incapacité d'avoir une pensée ou un jugement clair (psychose), modifications de la pensée ou du comportement (telles qu'agressivité ou comportement anormal). 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) ainsi que des cas de réactions allergiques sérieuses dont l'œdème de Quincke (gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge) ont également été rapportés.

- Très fréquents : pouvant toucher plus d'1 personne sur 10
 - Inflammation du nez et de la gorge, rêves anormaux, difficultés à dormir, maux de tête
 - Nausées

- Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10
 - 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

- Peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100
 - 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
 - Taux élevé de sucre dans le sang
 - Crise cardiaque
 - Idées suicidaires
 - Modifications de la pensée ou du comportement (telles qu'une agressivité)
- Rares : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000
- 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
 - Diabète
 - Somnambulisme
 - Perte de contact avec la réalité et incapacité d'avoir une pensée ou un jugement clair (psychose)
 - Comportement anormal
 - Réactions cutanées sévères dont érythème polymorphe (un type d'éruption cutanée) et syndrome de Stevens-Johnson (une affection grave avec apparition de cloques sur la peau, la bouche, autour des yeux ou des organes génitaux)
 - Réactions allergiques sévères, dont œdème de Quincke (gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge)
- Fréquence indéterminée
- Perte de connaissance transitoire

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 ou la boîte en carton après EXP. 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.
- 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).
- Les autres composants sont

| |
|---|
| Noyau du comprimé - CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg comprimé pelliculé |
|---|

| |
|--|
| Cellulose, microcristalline Hydrogénophosphate de calcium anhydre Croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « CHAMPIX contient du sodium ») Silice, colloïdale anhydre Stéarate de magnésium |
|--|

| |
|---|
| Pelliculage du comprimé - CHAMPIX 0,5 mg comprimé pelliculé |
|---|

| |
|--|
| Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Macrogol 400 Triacétine |
|--|

| |
|---|
| Pelliculage du comprimé - CHAMPIX 1 mg comprimé pelliculé |
|---|

| |
|--|
| Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Macrogol 400 Laque aluminique de carmin d'indigo (E132) Triacétine |
|--|

Comment se présente 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 :

- 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.
- 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 ou 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans un étui.
- Conditionnement d'initiation du traitement comprenant 1 étui intermédiaire avec 1 plaquette transparente de 11 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg, 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg et 1 plaquette transparente de 28 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg et 2 étuis intermédiaires contenant chacun 2 plaquettes transparentes de 28 comprimés pelliculés ou 4 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg.
- Conditionnements de suivi (entretien) contenant 2 ou 4 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 28 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans un étui.
- Conditionnements de suivi (entretien) contenant 2 ou 4 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés ou 2 plaquettes transparentes de 28 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg dans un étui.
- 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.
- Conditionnements de suivi (entretien) contenant 2, 4, 8 ou 10 plaquettes transparentes de 14 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg dans une boîte en carton.
- Flacon blanc en PEHD scellé, avec un bouchon sécurité enfants à vis, dans une boîte en carton, contenant 56 comprimés pelliculés de CHAMPIX 1 mg.
- Flacon 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.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

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

Fabricant

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

ou

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

ou

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto, 63100
Ascoli Piceno (AP)
Italie

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

България

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

Česká republika

Pfizer, spol. 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: +372 666 7500

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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 21 423 5500

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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