

Notice Scientifique Champix (source = Pfizer)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s):

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

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

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

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

CHAMPIX s'administre par voie orale. 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).

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

Les 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 (voir rubrique 5.1).

Pour les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer au cours du traitement initial ou qui rechutent après le traitement, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines.

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).

Populations particulières

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 évènements indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg une fois par jour.

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

Insuffisant hépatique

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

Administration chez le sujet âgé

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

Populations pédiatriques

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet du sevrage tabagique

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

Symptômes neuropsychiatriques

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

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

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

Antécédents de maladie psychiatrique

La sécurité et l'efficacité de CHAMPIX n'ont pas été établies chez les patients présentant une maladie psychiatrique sévère, telle qu'une schizophrénie, des troubles bipolaires et une dépression majeure. La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique et les patients doivent être informés en conséquence.

Epilepsie

Il n'existe pas de données cliniques pour CHAMPIX chez les patients atteints d'épilepsie.

Arrêt du traitement

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alcool : les données cliniques sur une interaction potentielle entre l'alcool et la varénicline sont limitées.

Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique :

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

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

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fécondité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes. Par exemple, humeur dysphorique ou dépressive ; insomnie, irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; difficultés de concentration ; agitation ; diminution de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ont été rapportés chez des patients essayant d'arrêter de fumer. Aucune action n'a été tentée que ce soit dans le plan ou dans l'analyse des études de CHAMPIX pour différencier les événements indésirables associés au traitement par le médicament de l'étude et les événements pouvant être associés au sevrage en nicotine.

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

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

Le taux d'arrêt du traitement en raison d'évènements 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 événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par la varénicline ont été les suivants : nausées (2,7% *versus* 0,6% pour le placebo), céphalées (0,6% *versus* 1,0% pour le placebo), insomnie (1,3% *versus* 1,2% pour le placebo) et rêves anormaux (0,2% *versus* 0,2% pour le placebo).

Résumé tabulé des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec une fréquence indéterminée. 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	
Peu fréquent	Bronchite, rhinopharyngite, sinusite, infection fongique, infection virale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, polydipsie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Panique, bradypsychie, pensées anormales, sautes d'humeur
Fréquence indéterminée*	Idées suicidaires, dépression, psychose, hallucinations, anxiété, comportement agressif ou irrationnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie
Peu fréquent	Tremblements, anomalie de la coordination, dysarthrie, hypertonie, agitation, dysphorie, hypoesthésie, hypoguesie, léthargie, augmentation de la libido, diminution de la libido
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, palpitations
Fréquence indéterminée*	Infarctus du myocarde
Affections oculaires	
Peu fréquent	Scotome, décoloration sclérale, douleur oculaire, mydriase, photophobie, myopie, augmentation des larmes
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux, enrouement, douleurs pharyngo-laryngiennes, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, écoulement dans l'arrière-nez, rhinorrhée, ronflement
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, gêne gastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale
Peu fréquent	Hématémèse, émission de selles sanglantes, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, modification du transit intestinal, fèces anormales, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale, langue chargée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption généralisée, érythème, prurit, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Fréquence indéterminée*	Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Raideur articulaire, spasmes musculaires, douleur de la paroi thoracique, syndrome de Tietze
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Glycosurie, nycturie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Ménorragie, leucorrhée, dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Gêne thoracique, douleur thoracique, pyrexie, sensation de froid, asthénie, trouble du rythme circadien du sommeil, malaise, kyste
Investigations	

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, perturbation du bilan hépatique, diminution du nombre de plaquettes, prise de poids, anomalie du sperme, augmentation de la protéine C réactive, diminution de la calcémie
* Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec l'indication fréquence indéterminée	

4.9 Surdosage

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

En cas de surdosage, les mesures de soutien habituelles doivent être instituées en fonction des besoins.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Principes actifs utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : N07BA03

Mécanisme d'action

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

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain $\alpha 4\beta 2$ nAChR pour lequel la varénicline a une plus grande affinité. Par conséquent, la varénicline peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La varénicline est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) qu'aux autres récepteurs nicotiques courants ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiques ($K_i > 1$ μ M, excepté pour les récepteurs 5-HT₃ : $K_i = 350$ nM).

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité de CHAMPIX dans le sevrage tabagique est le résultat d'une activité agoniste partielle de la varénicline au niveau du récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$ où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de CHAMPIX dans le sevrage tabagique a été démontrée dans 3 essais cliniques impliquant des fumeurs chroniques (≥ 10 cigarettes par jour). 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. L'odds ratio de maintien de l'abstinence à la Semaine 24, après un traitement supplémentaire de 12 semaines

par CHAMPIX, était équivalent à 2,47 fois l'odd ratio enregistré pour le placebo ($p < 0,0001$). La supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le taux d'AC s'est maintenue jusqu'à la Semaine 52 (odd ratio = 1,35, $p = 0,0126$).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	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)

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.

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire :

L'efficacité et la sécurité de la varénicline ont été évaluées chez des fumeurs présentant une pathologie cardiovasculaire. L'efficacité et la sécurité ont été similaires à celles observées dans les études réalisées chez des fumeurs sans pathologie cardiovasculaire. Les taux d'arrêt continu sur 4 semaines observés pour la varénicline et le placebo étaient respectivement de 47,3% et 14,3%. Les taux d'abstinence continue des semaines 9 à 52 étaient de 19,8% (varénicline) contre 7,4% (placebo). L'incidence des événements cardiovasculaires a été faible à la fois dans le groupe de traitement varénicline et dans le groupe placebo.

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 $p < 0,0001$

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 N-carbamoylglucuronide 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 N-carbamoylglucuronide de varénicline et la N-glucosyl-varénicline.

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

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

Linéarité/non-linéarité : la varénicline présente une cinétique linéaire en cas d'administration de doses uniques (0,1 à 3 mg) ou répétées (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

Adolescents : Lorsque 22 adolescents âgés de 12 à 17 ans (inclus) ont reçu une dose unique de 0,5 mg et de 1 mg de varénicline, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été environ proportionnels à la dose entre les doses de 0,5 mg et 1 mg. L'exposition systémique, évaluée par l'ASC(0-inf), et la clairance rénale de la varénicline ont été comparables à celles des adultes. Chez les adolescents, une augmentation de 30% de la C_{max} et une demi-vie d'élimination plus courte (10,9 heures) ont été observées par rapport aux adultes (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

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 du comprimé

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

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements d'initiation du traitement

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

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

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

Conditionnements d'entretien

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007
EU/1/06/360/001

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

26 September 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 décembre 2010

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) : Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

CHAMPIX s'administre par voie orale. 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).

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

Les 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 (voir rubrique 5.1).

Pour les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer au cours du traitement initial ou qui rechutent après le traitement, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines.

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).

Populations particulières

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 évènements indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg une fois par jour.

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

Insuffisant hépatique

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

Administration chez le sujet âgé

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

Populations pédiatriques

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet du sevrage tabagique

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

Symptômes neuropsychiatriques

Des modifications du comportement ou pensée anormale, de l'anxiété, une psychose, des sautes d'humeur, un comportement agressif, une dépression, des idées et comportements suicidaires et des tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX depuis sa commercialisation. Tous les patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes et tous les patients n'avaient pas de maladie psychiatrique préexistante connue. Les médecins doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes dépressifs notables chez les patients au cours d'une tentative de sevrage tabagique, et doivent conseiller les patients de manière appropriée. CHAMPIX doit être interrompu immédiatement si une agitation, une humeur dépressive, ou des modifications du comportement ou de la pensée

préoccupantes pour le médecin, le patient, la famille ou le personnel soignant sont observées ou si le patient développe des idées suicidaires ou un comportement suicidaire. Dans de nombreux cas rapportés depuis la commercialisation, la résolution des symptômes a été observée après l'arrêt de la varénicline, cependant, dans certains cas les symptômes ont persisté après l'arrêt de la varénicline ; par conséquent, un suivi doit être assuré jusqu'à la résolution des symptômes.

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

Antécédents de maladie psychiatrique

La sécurité et l'efficacité de CHAMPIX n'ont pas été établies chez les patients présentant une maladie psychiatrique sévère, telle qu'une schizophrénie, des troubles bipolaires et une dépression majeure. La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique et les patients doivent être informés en conséquence.

Epilepsie

Il n'existe pas de données cliniques pour CHAMPIX chez les patients atteints d'épilepsie.

Arrêt du traitement

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alcool : les données cliniques sur une interaction potentielle entre l'alcool et la varénicline sont limitées.

Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique :

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

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

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fécondité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes. Par exemple, humeur dysphorique ou dépressive ; insomnie, irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; difficultés de concentration ; agitation ; diminution de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ont été rapportés chez des patients essayant d'arrêter de fumer. Aucune action n'a été tentée que ce soit dans le plan ou dans l'analyse des études de CHAMPIX pour différencier les événements indésirables associés au traitement par le médicament de l'étude et les événements pouvant être associés au sevrage en nicotine.

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

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

Le taux d'arrêt du traitement en raison d'évènements 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 événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par la varénicline ont été les suivants : nausées (2,7% *versus* 0,6% pour le placebo), céphalées (0,6% *versus* 1,0% pour le placebo), insomnie (1,3% *versus* 1,2% pour le placebo) et rêves anormaux (0,2% *versus* 0,2% pour le placebo).

Résumé tabulé des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec une fréquence indéterminée. 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	
Peu fréquent	Bronchite, rhinopharyngite, sinusite, infection fongique, infection virale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, polydipsie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Peu fréquent	Panique, bradypsychie, pensées anormales, sautes d'humeur
Fréquence indéterminée*	Idées suicidaires, dépression, psychose, hallucinations, anxiété, comportement agressif ou irrationnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie
Peu fréquent	Tremblements, anomalie de la coordination, dysarthrie, hypertonie, agitation, dysphorie, hypoesthésie, hypogueusie, léthargie, augmentation de la libido, diminution de la libido
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, palpitations
Fréquence indéterminée*	Infarctus du myocarde
Affections oculaires	
Peu fréquent	Scotome, décoloration sclérale, douleur oculaire, mydriase, photophobie, myopie, augmentation des larmes
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux, enrouement, douleurs pharyngo-laryngiennes, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, écoulement dans l'arrière-nez, rhinorrhée, ronflement
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, gêne gastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale
Peu fréquent	Hématémèse, émission de selles sanglantes, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, modification du transit intestinal, fèces anormales, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale, langue chargée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption généralisée, érythème, prurit, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Fréquence indéterminée*	Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Raideur articulaire, spasmes musculaires, douleur de la paroi thoracique, syndrome de Tietze
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Glycosurie, nycturie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Ménorragie, leucorrhée, dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Gêne thoracique, douleur thoracique, pyrexie, sensation de froid, asthénie, trouble du rythme circadien du sommeil, malaise, kyste
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, perturbation du bilan hépatique, diminution du nombre de plaquettes, prise de poids, anomalie du sperme, augmentation de la protéine C réactive, diminution de la calcémie

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
* Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus avec l'indication fréquence indéterminée	

4.9 Surdosage

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

En cas de surdosage, les mesures de soutien habituelles doivent être instituées en fonction des besoins.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Principes actifs utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : *N07BA03*

Mécanisme d'action

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

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain $\alpha 4\beta 2$ nAChR pour lequel la varénicline a une plus grande affinité. Par conséquent, la varénicline peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La varénicline est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) qu'aux autres récepteurs nicotiques courants ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3400$ nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiques ($K_i > 1$ μ M, excepté pour les récepteurs 5-HT₃ : $K_i = 350$ nM).

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité de CHAMPIX dans le sevrage tabagique est le résultat d'une activité agoniste partielle de la varénicline au niveau du récepteur nicotique $\alpha 4\beta 2$ où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de CHAMPIX dans le sevrage tabagique a été démontrée dans 3 essais cliniques impliquant des fumeurs chroniques (≥ 10 cigarettes par jour). 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. L'odd ratio de maintien de l'abstinence à la Semaine 24, après un traitement supplémentaire de 12 semaines par CHAMPIX, était équivalent à 2,47 fois l'odd ratio enregistré pour le placebo (p < 0,0001). La supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le taux d'AC s'est maintenue jusqu'à la Semaine 52 (odd ratio = 1,35, p = 0,0126).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	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)

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.

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire :

L'efficacité et la sécurité de la varénicline ont été évaluées chez des fumeurs présentant une pathologie cardiovasculaire. L'efficacité et la sécurité ont été similaires à celles observées dans les études réalisées chez des fumeurs sans pathologie cardiovasculaire. Les taux d'arrêt continu sur 4 semaines observés pour la varénicline et le placebo étaient respectivement de 47,3% et 14,3%. Les taux d'abstinence continue des semaines 9 à 52 étaient de 19,8% (varénicline) contre 7,4% (placebo). L'incidence des événements cardiovasculaires a été faible à la fois dans le groupe de traitement varénicline et dans le groupe placebo.

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

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 N-carbamoylglucuronide 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 N-carbamoylglucuronide de varénicline et la N-glucosyl-varénicline.

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

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

Linéarité/non-linéarité : la varénicline présente une cinétique linéaire en cas d'administration de doses uniques (0,1 à 3 mg) ou répétées (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

Adolescents : Lorsque 22 adolescents âgés de 12 à 17 ans (inclus) ont reçu une dose unique de 0,5 mg et de 1 mg de varénicline, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été environ proportionnels à la dose entre les doses de 0,5 mg et 1 mg. L'exposition systémique, évaluée par l'ASC(0-inf), et la clairance rénale de la varénicline ont été comparables à celles des adultes. Chez les

adolescents, une augmentation de 30% de la Cmax et une demi-vie d'élimination plus courte (10,9 heures) ont été observées par rapport aux adultes (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

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 du comprimé

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

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Laque aluminique de carmin d'indigo E132
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements d'initiation du traitement

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

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

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

Conditionnements d'entretien

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

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

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

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/003
EU/1/06/360/008
EU/1/06/360/012
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/1/06/360/002

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

26 septembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 décembre 2010