

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés
Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés
Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du tartrate de varénicline, correspondant à 0,5 mg de varénicline.
Chaque comprimé contient du tartrate de varénicline, correspondant à 1 mg de varénicline.
Chaque comprimé contient du tartrate de varénicline, correspondant à 0,5 mg de varénicline.
Chaque comprimé contient du tartrate de varénicline, correspondant à 1 mg de varénicline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme oblongue, biconvexes, avec l'inscription « C2 » gravée sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les comprimés pelliculés mesurent 8,15 mm ± 0,2 mm de longueur et 4,15 mm ± 0,2 mm de largeur.

Comprimés pelliculés bleu clair, de forme oblongue, biconvexes, avec l'inscription « C1 » gravée sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les comprimés pelliculés mesurent 10,15 mm ± 0,2 mm de longueur et 5,15 mm ± 0,2 mm de largeur.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme oblongue, biconvexes, avec l'inscription « C2 » gravée sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les comprimés pelliculés mesurent 8,15 mm ± 0,2 mm de longueur et 4,15 mm ± 0,2 mm de largeur.

Comprimés pelliculés bleu clair, de forme oblongue, biconvexes, avec l'inscription « C1 » gravée sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les comprimés pelliculés mesurent 10,15 mm ± 0,2 mm de longueur et 5,15 mm ± 0,2 mm de largeur.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Varenicline EG 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 Varenicline EG doit habituellement débiter 1 à 2 semaines avant cette date (voir rubrique 5.1). Les patients doivent être traités par Varenicline EG pendant 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 Varenicline EG 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 Varenicline EG 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 Varenicline EG 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 Varenicline EG ou qui ont rechuté après le traitement peuvent tirer avantage d'une nouvelle tentative de sevrage avec Varenicline EG (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 Varenicline EG.

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

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (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.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ≤ 80 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min et ≤ 50 ml/min).

Chez les insuffisants rénaux modérés présentant des effets indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), la dose recommandée de Varenicline EG 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 la dose doit être augmentée à 1 mg une fois par jour. En raison de l'expérience clinique limitée de Varenicline EG chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de la varenicline n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques, car son efficacité dans cette population n'a pas été démontrée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Varenicline EG est à utiliser par voie orale et les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Varenicline EG 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 varénicline, peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de certains médicaments ; un ajustement posologique de ces médicaments pourrait donc 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 du mode de pensée, 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 la varénicline depuis sa commercialisation.

Une large étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et par traitement actif, a été menée pour comparer le risque d'événements neuropsychiatriques graves chez des patients avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques, traités pour le sevrage tabagique par varénicline, bupropion, substitut nicotinique transdermique (patch) ou placebo. Le critère principal de sécurité était un ensemble composite d'événements indésirables neuropsychiatriques rapportés depuis la commercialisation.

L'utilisation de la varénicline chez des patients avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques n'a pas été associée à une augmentation du risque d'événements indésirables neuropsychiatriques graves, selon le critère composite principal, comparativement au placebo (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques – Etude chez des patients avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques).

Une humeur dépressive, incluant rarement des idées suicidaires et des tentatives de suicide, peut être un symptôme du sevrage en nicotine.

Les cliniciens doivent être conscients de l'apparition possible de symptômes neuropsychiatriques graves chez les patients tentant d'arrêter de fumer, avec ou sans traitement. Si des symptômes neuropsychiatriques graves surviennent pendant le traitement par varénicline, les patients doivent immédiatement arrêter de prendre la varénicline et consulter un professionnel de la santé pour une réévaluation du traitement.

Antécédents de troubles psychiatriques

Le sevrage tabagique, avec ou sans pharmacothérapie, a été associé à une exacerbation de troubles psychiatriques sous-jacents (par exemple, la dépression).

Les études menées sur le sevrage tabagique avec la varénicline ont fourni des données chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques (voir rubrique 5.1).

Dans un essai clinique sur le sevrage tabagique, des événements indésirables neuropsychiatriques ont été signalés plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques que chez ceux sans antécédents de troubles psychiatriques, et ce, indépendamment du traitement (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 varénicline présentant ou non des antécédents de crises convulsives. La varénicline doit être utilisée 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 la varénicline a été associé à une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression et/ou de l'insomnie chez tout au plus 3 % des patients. Le prescripteur doit informer le patient en conséquence et aborder ou envisager la nécessité d'un arrêt progressif.

Événements cardiovasculaires

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

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas de réaction d'hypersensibilité, dont des angio-œdèmes, 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'angio-œdèmes 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 immédiatement un professionnel de la santé.

Réactions cutanées

Depuis la commercialisation, des cas de réactions cutanées rares mais sévères ont été aussi rapportés chez des patients traités par varénicline, 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 dès les premiers signes d'éruption ou de réaction cutanée et contacter immédiatement un professionnel de la santé.

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, la varénicline n'a pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique de la varénicline 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 substances actives connues 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 varénicline 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 substances actives qui sont éliminées par sécrétion rénale (p. ex. metformine – voir ci-dessous) soient affectées 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 patients présentant une fonction rénale normale ou chez ceux présentant 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 de la digoxine à l'état d'équilibre.

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. Des cas d'augmentation des effets enivnants de l'alcool ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients traités par varénicline. Une relation causale entre ces événements et l'utilisation de la varénicline n'a pas été établie.

Utilisation avec d'autres traitements pour le sevrage tabagique

Bupropion

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

Substitut nicotinique ou TSN (traitement de substitution nicotinique)

Lorsque la varénicline et un TSN transdermique (patch) ont été administrés de façon concomitante à des fumeurs pendant 12 jours, une diminution statistiquement significative de la pression artérielle systolique moyenne (2,6 mmHg 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 TSN administré seul.

La sécurité et l'efficacité de la varénicline en association avec d'autres traitements du sevrage tabagique n'ont pas été étudiées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la varénicline (voir rubrique 5.1).

Des 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

On ne sait pas si la varénicline est excrétée dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal suggèrent que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la varénicline en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur les effets de la varénicline sur la fertilité.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de fertilité 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

La varénicline peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La varénicline peut entraîner des sensations vertigineuses, une somnolence et une perte de connaissance transitoire et par conséquent peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ou de ne pas réaliser 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 au niveau de la méthodologie ou de l'analyse des études de varénicline, 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 sont évalués à partir des données issues d'études de phases 2 et 3, menées avant la commercialisation, et mis à jour sur la base des données regroupées de 18 études contrôlées par placebo menées avant et après la commercialisation, incluant environ 5 000 patients traités par varénicline.

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.

Tableau récapitulatif 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Fréquent	Bronchite, sinusite

Peu fréquent	Infection fongique, infection virale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Rare	Diminution de la numération plaquettaire
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent	Augmentation du poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Hyperglycémie
Rare	Diabète, polydipsie
<i>Affections psychiatriques</i>	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Idées suicidaires, agressivité, réaction de panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido
Rare	Psychose, somnambulisme, comportement anormal, dysphorie, bradyphrénie
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Somnolence, sensation vertigineuse, dysgueusie
Peu fréquent	Crises convulsives, tremblement, léthargie, hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, hypertonie, dysarthrie, troubles de la coordination, hypogueusie, trouble du sommeil lié au rythme circadien
Fréquence indéterminée	Perte de connaissance transitoire
<i>Affections oculaires</i>	
Peu fréquent	Conjonctivite, douleur oculaire
Rare	Défaut du champ visuel (scotome), altération de la couleur de la sclère, mydriase, photophobie, myopie, augmentation de la sécrétion lacrymale
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	Acouphène
<i>Affections cardiaques</i>	
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
<i>Affections vasculaires</i>	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, bouffées de chaleur
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Inflammation des voies aériennes supérieures, congestion de l'appareil respiratoire, dysphonie, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion sinusienne, syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures, rhinorrhée
Rare	Douleur laryngée, ronflement

<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Nausée
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, vomissement, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, bouche sèche
Peu fréquent	Emission de selles sanglantes, gastrite, modification du transit intestinal, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale
Rare	Hématémèse, selles anormales, langue chargée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Erythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Rare	Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe, angio-œdème
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie
Peu fréquent	Spasmes musculaires, douleur musculosquelettique du thorax
Rare	Raideur articulaire, syndrome de Tietze
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	Pollakiurie, nycturie
Rare	Glycosurie, polyurie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Peu fréquent	Ménorragie
Rare	Pertes vaginales, dysfonction sexuelle
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Douleur thoracique, fatigue
Peu fréquent	Gêne thoracique, syndrome grippal, pyrexie, asthénie, malaise
Rare	Sensation de froid, kyste
<i>Investigations</i>	
Fréquent	Test hépatique anormal
Rare	Analyse du liquide séminal anormale, augmentation de la protéine C-réactive, diminution du calcium sanguin
* Les fréquences sont estimées sur la base d'une étude observationnelle de cohorte menée après la commercialisation.	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux ; médicaments utilisés dans les troubles de la dépendance ; 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, c'est-à-dire comme un composé ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain $\alpha 4\beta 2$ nAChR, pour lequel la varénicline a une plus grande affinité. Par conséquent, la varénicline peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La varénicline est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ nM) qu'aux autres récepteurs nicotiniques courants ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ nM, $\alpha 7$ $K_i = 620$ nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3\,400$ 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 la varénicline 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 contre le sevrage tabagique ont plus de chances de réussir chez les patients motivés pour arrêter de fumer et chez ceux qui reçoivent des conseils et un soutien complémentaires.

L'efficacité de la varénicline 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 (2 619) patients ont reçu de la varénicline à la dose de 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 la varénicline (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 la varénicline par rapport 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 patients 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 études 1 et 2 sont présentés dans le tableau suivant :

	Etude 1 (n = 1 022)		Etude 2 (n = 1 023)	
	TAC-4S	AC Sem. 9-52	TAC-4S	AC Sem. 9-52
Varénicline	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	3,91	3,13	3,85	2,66
Varénicline vs placebo	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Odds ratio	1,96	1,45	1,89	1,72
Varénicline vs bupropion	p < 0,0001	p = 0,0640	p < 0,0001	p = 0,0062

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

Dans les études 1 et 2, pendant la phase de traitement actif, le besoin impérieux de fumer et le manque ont été significativement réduits chez les patients randomisés sous varénicline par rapport au placebo. Par rapport au placebo, la varénicline 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. 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 à long terme sans traitement.

Etude sur le maintien de l'abstinence

La troisième étude a évalué le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par varénicline sur le maintien de l'abstinence. Les patients de cette étude (n = 1 927) ont reçu de la varénicline à la dose de 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 la varénicline (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 principal 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 varénicline à la dose de 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 varénicline versus placebo

	Varénicline n = 602	Placebo n = 604	Différence (IC à 95 %)	Odds ratio (IC à 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 la varénicline 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 d'une durée de 24 semaines, les patients ont reçu un traitement pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase sans traitement de 12 semaines. 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 %, IC à 95 % : 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 %, IC à 95 % : 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 chez des patients traités à nouveau par varénicline

La varénicline a été évaluée dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo chez 494 patients ayant déjà tenté d'arrêter de fumer avec la varénicline et n'ayant pas réussi ou ayant rechuté après le traitement. Les patients qui ont présenté un événement indésirable préoccupant pendant le traitement précédent ont été exclus. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe traité par varénicline 1 mg deux fois par jour (N = 249) ou dans un groupe placebo (N = 245) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivis jusqu'à 40 semaines après le traitement. Les patients inclus dans cette étude avaient déjà pris de la varénicline 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 varénicline présentait un taux d'abstinence, confirmé par la mesure du CO, supérieur à celui des patients du groupe placebo pendant les semaines 9 à 12 et pendant les semaines 9 à 52. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

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

	Varénicline n = 249	Placebo n = 245	Odds ratio (IC à 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

La varénicline a été évaluée dans une étude de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez 1 510 patients 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 patients ont été randomisés pour recevoir soit de la varénicline 1 mg 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 patients 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 patients ont continué le traitement pendant 12 semaines supplémentaires. Les patients traités par varénicline présentaient un taux d'abstinence continue significativement plus élevé que les patients recevant le placebo ; les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

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

	Varénicline n = 760	Placebo n = 750	Odds ratio (IC à 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 la varénicline correspondait à celui des études menées avant la commercialisation.

Patients présentant une maladie cardiovasculaire

La varénicline a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des patients 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 patients ont été randomisés pour recevoir soit de la varénicline 1 mg deux fois par jour (n = 353) soit un placebo (n = 350) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivis jusqu'à 40 semaines après le traitement. Le taux d'arrêt continu sur 4 semaines pour la varénicline et le placebo était 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 la varénicline 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 coronaire (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 coronaire 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 varénicline 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 7 002 patients (4 190 sous varénicline, 2 812 sous placebo) a été menée dans le but d'évaluer de façon systématique la sécurité cardiovasculaire de la varénicline. L'étude décrite ci-dessus, portant sur des patients ayant une maladie cardiovasculaire stable, a été incluse dans la méta-analyse.

L'analyse principale portant sur la sécurité cardiovasculaire incluait la survenue et le moment où apparaissait le critère d'évaluation composite suivant : les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (ECVM), 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 faible nombre d'ECVM est survenu au cours du traitement dans les essais regroupés dans la méta-analyse (7 sous varénicline [0,17 %] ; 2 sous placebo [0,07 %]). De plus, un faible nombre d'ECVM est survenu dans les 30 jours suivant le traitement (13 sous varénicline [0,31 %] ; 6 sous placebo [0,21 %]).

La méta-analyse a montré que l'exposition à la varénicline donnait lieu à un hazard ratio d'ECVM de 2,83 (intervalle de confiance à 95 % : 0,76 à 10,55 ; $p = 0,12$) pour les patients en cours de traitement et de 1,95 (intervalle de confiance à 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 ECVM et de 6,3 événements ECVM par 1 000 patients/années selon l'exposition. Le hazard ratio d'ECVM 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 varénicline et les bras placebo de la méta-analyse, on a observé une similarité des taux de mortalité toutes causes confondues (6 sous varénicline [0,14 %] ; 7 sous placebo [0,25 %]) et de décès d'origine cardiovasculaire (2 sous varénicline [0,05 %] ; 2 sous placebo [0,07 %]).

Etude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire chez des patients avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques

La sécurité cardiovasculaire (CV) de la varénicline a été évaluée dans l'étude chez des patients avec et sans antécédents de troubles psychiatriques (étude principale ; voir rubrique 5.1 – Sécurité neuropsychiatrique) et dans son extension sans traitement, l'Etude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire, qui a inclus 4 595 des 6 293 patients ayant terminé l'étude principale ($N = 8 058$) et les a suivis jusqu'à la semaine 52. Parmi tous les patients traités dans l'étude principale, 1 749 (21,7 %) présentaient un risque CV modéré et 644 (8,0 %) un risque CV élevé, tel que défini par le score de Framingham.

Le critère principal d'évaluation CV était le délai avant la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM), définis comme un décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal ou un accident vasculaire cérébral non fatal pendant le traitement. Les cas de décès et les événements cardiovasculaires ont été évalués en aveugle par un comité indépendant.

Le tableau suivant montre l'incidence des ECVM et les hazard ratios par rapport au placebo pour tous les groupes de traitement pendant la période de traitement, ainsi que de manière cumulative pendant le traitement plus 30 jours et jusqu'à la fin de l'étude.

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

L'utilisation de la varénicline, du bupropion et des traitements de substitution nicotinique (TSN) n'a pas été associée à un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires (EI CV) chez les fumeurs traités pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines et suivis pendant une période allant jusqu'à un an, comparativement au placebo. Cependant, en raison du nombre relativement faible d'événements observés de manière globale, une association ne peut être totalement exclue.

Patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée

L'efficacité et la sécurité de la varénicline (1 mg deux fois par jour) dans le sevrage tabagique, chez les patients atteints de BPCO légère à modérée, ont été démontrées dans une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo. Dans cette étude d'une durée de 52 semaines, les patients ont reçu un traitement pendant 12 semaines, suivies d'une phase de suivi sans traitement de 40 semaines. Le critère d'évaluation principal 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 le principal critère secondaire 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 autres 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 Sem. 9-52
Varénicline, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (varénicline vs placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Etude menée chez des patients présentant des antécédents de trouble dépressif majeur :

L'efficacité de la varénicline a été confirmée dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, menée chez 525 patients 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 et 12 était de 35,9 % dans le groupe traité par varénicline contre 15,6 % dans le groupe placebo (OR 3,35 [IC à 95 % 2,16–5,21]). Entre les semaines 9 et 52, ce taux était respectivement de 20,3 % contre 10,4 % (OR 2,36 [IC à 95 % : 1,40–3,98]). Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) chez les patients prenant de la varénicline étaient les nausées (27,0 % contre 10,4 % sous placebo), les céphalées (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.

Etude chez les patients présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizo-affectif stable

La sécurité et la tolérance de la varénicline ont été évaluées lors d'une étude en double aveugle menée chez 128 fumeurs présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizo-affectif stable, sous traitement antipsychotique, randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir de la varénicline (1 mg deux fois par jour) ou un 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 % contre 14,0 % avec le placebo), des céphalées (10,7 % contre 18,6 % avec le placebo) et des vomissements (10,7 % contre 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, à savoir ≥ 5 %, était plus élevée dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (9,5 % contre 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 patients du groupe varénicline a signalé des idées ou des comportements suicidaires avant leur inclusion (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 de type suicidaire était similaire entre le groupe traité par varénicline et le groupe traité par placebo (11 % contre 9,3 % respectivement). Le pourcentage de patients présentant des événements de type 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 réussi ; 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 le sevrage tabagique 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.

Sécurité neuropsychiatrique

Etude chez des patients avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques : La varénicline a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par comparateur actif et placebo, incluant des patients avec des antécédents de troubles psychiatriques (cohorte psychiatrique, N = 4 074) et des patients sans antécédents de troubles psychiatriques (cohorte non psychiatrique, N = 3 984). Les patients âgés de 18 à 75 ans, fumant 10 cigarettes ou plus par jour, ont été randomisés selon un rapport 1:1:1:1 pour recevoir soit de la varénicline 1 mg deux fois par jour, soit du bupropion LP 150 mg deux fois par jour, soit un TSN transdermique (patch) 21 mg/jour avec réduction progressive, soit un placebo, pendant une période de traitement de 12 semaines. Ils ont ensuite été suivis pendant 12 semaines supplémentaires après le traitement.

Le critère principal de sécurité était un critère composite des événements indésirables neuropsychiatriques (NPS) suivants : événements sévères d'anxiété, de dépression, de sensation anormale ou d'hostilité, et/ou événements modérés ou sévères d'agitation, d'agressivité, d'idées délirantes, d'hallucinations, d'idées d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, d'idées suicidaires, de comportements suicidaires ou suicide réussi.

Le tableau suivant présente les taux du critère principal composite d'événements indésirables NPS par groupe de traitement et les différences de risque (DR) (IC à 95 %) par rapport au placebo dans la **cohorte non psychiatrique**.

En outre, le tableau présente le sous-ensemble d'événements indésirables NPS d'intensité sévère inclus dans le critère composite.

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline	Bupropion	TSN	Placebo
Nombre de patients traités	990	989	1 006	999
Critère principal composite EI NPS, n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC à 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40 ; -0,15)	-0,08 (-1,37 ; 1,21)	-0,21 (-1,54 ; 1,12)	
Critère composite EI NPS d'intensité sévère, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

EI = événement indésirable ; TSN = traitement de substitution nicotinique

Les taux d'événements inclus dans le critère composite étaient faibles dans tous les groupes de traitement et étaient similaires ou inférieurs pour chacun des traitements actifs comparativement au placebo. L'utilisation de la varénicline, du bupropion et des TSN dans la cohorte non psychiatrique n'a pas été associée à un risque significativement accru d'événements indésirables neuropsychiatriques inclus dans le critère principal composite, comparativement au placebo (les intervalles de confiance à 95 % étaient inférieurs à zéro ou incluaient zéro).

Le pourcentage de patients présentant des idées et/ou comportements suicidaires, selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), était similaire entre les groupes varénicline et placebo pendant le traitement et durant le suivi sans traitement, comme indiqué dans le tableau suivant :

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	TSN N = 1.006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Pendant le traitement				
Nombre évalué	988	983	996	995
Comportements et/ou idées suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)

Comportements suicidaires	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
Comportements et/ou idées suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportements suicidaires	0	1 (0,1)	0	0
Idées suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

TSN = traitement de substitution nicotinique (patch)

Un suicide accompli a été rapporté, survenu pendant le traitement chez un sujet traité par placebo dans la cohorte non psychiatrique.

Le tableau suivant présente les taux du critère principal composite d'événements indésirables NPS par groupe de traitement et les DR (IC à 95 %) par rapport au placebo dans la **cohorte psychiatrique**. Les composantes individuelles de ce critère sont également présentées.

En outre, le tableau présente le sous-ensemble d'événements indésirables NPS d'intensité sévère inclus dans le critère composite.

	Cohorte psychiatrique			
	N = 4 074			
	Varénicline	Bupropion	TSN	Placebo
Nombre de patients traités	1 026	1 017	1 016	1 015
Critère principal composite EI NPS, n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC à 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42 ; 3,59)	1,78 (-0,24 ; 3,81)	0,37 (-1,53 ; 2,26)	
Composantes du critère principal EI 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 d'état anormal ^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)
Idées délirantes ^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)
Idées 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 réussi ^b	0	0	0	0
Critère composite EI NPS d'intensité sévère, n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

EI = événement indésirable ; ^aGrade = EI d'intensité sévère ; ^bGrade = EI d'intensité modérée et sévère ; TSN = traitement de substitution nicotinique (patch)

Un plus grand nombre d'événements a été rapporté chez les patients de la cohorte psychiatrique dans chaque groupe de traitement, comparativement à la cohorte non psychiatrique, et l'incidence des événements inclus dans le critère composite était plus élevée pour chacun des traitements actifs par rapport au placebo. Cependant, l'utilisation de la varénicline, du bupropion et des traitements de substitution nicotinique (TSN) dans la cohorte psychiatrique n'a pas été associée à un risque significativement accru d'événements indésirables neuropsychiatriques inclus dans le critère principal composite, comparativement au placebo (les intervalles de confiance à 95 % incluaient zéro).

Dans la cohorte psychiatrique, le pourcentage de patients présentant des idées et/ou comportements suicidaires, selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), était similaire entre les groupes varénicline et placebo pendant le traitement et durant le suivi sans traitement, comme indiqué dans le tableau suivant :

	Cohorte psychiatrique N = 4 074			
	Varénicline N = 1 026 n (%)	Bupropion N = 1 017 n (%)	TSN N = 1 016 n (%)	Placebo N = 1 015 n (%)
Pendant le traitement				
Nombre évalué	1 017	1 012	1 006	1 006

Comportements et/ou idées suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportements suicidaires	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
Comportements et/ou idées suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportements suicidaires	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

TSN = traitement de substitution nicotinique (patch)

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par varénicline dans cette étude étaient similaires à ceux observés dans les études menées avant la commercialisation.

Dans les deux cohortes, les patients traités par varénicline ont démontré une supériorité statistique en termes d'abstinence confirmée par le CO durant les semaines 9 à 12, ainsi que durant les semaines 9 à 24, par rapport aux patients traités par bupropion, patch nicotinique et placebo (voir le tableau ci-dessous).

Les principaux résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

	Cohorte non psychiatrique	Cohorte psychiatrique
AC 9-12 n/N (%)		
Varénicline	382/1 005 (38,0 %)	301/1 032 (29,2 %)
Bupropion	261/1 001 (26,1 %)	199/1 033 (19,3 %)
TSN	267/1 013 (26,4 %)	209/1 025 (20,4 %)
Placebo	138/1 009 (13,7 %)	117/1 026 (11,4 %)
Comparaisons des traitements : Odds ratio (IC à 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
TSN 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 TSN	1,74 (1,43 ; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32 ; 1,99), p < 0,0001
AC 9-24 n/N (%)		
Varénicline	256/1 005 (25,5 %)	189/1 032 (18,3 %)
Bupropion	188/1 001 (18,8 %)	142/1 033 (13,7 %)
TSN	187/1 013 (18,5 %)	133/1 025 (13,0 %)
Placebo	106/1 009 (10,5 %)	85/1 026 (8,3 %)
Comparaisons des traitements : Odds ratio (IC à 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
TSN 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 TSN	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 ; TSN = traitement de substitution nicotinique (patch)

Méta-analyses et études observationnelles sur la sécurité neuropsychiatrique

Les analyses des données des essais cliniques n'ont pas mis en évidence un risque accru d'événements neuropsychiatriques graves avec la varénicline par rapport au placebo. De plus, des études observationnelles indépendantes n'ont pas étayé l'existence d'un risque accru d'événements neuropsychiatriques graves chez les patients traités par varénicline comparativement à ceux ayant reçu un traitement de substitution nicotinique (TSN) ou du bupropion.

Arrêt du traitement

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

Analyses des essais cliniques

Une méta-analyse de 5 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, incluant 1 907 patients (1 130 sous varénicline, 777 sous placebo), a été réalisée pour évaluer les idées et comportements suicidaires tels que rapportés sur l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Cette méta-analyse comprenait un essai (N = 127) mené chez des patients avec des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, ainsi qu'un autre essai (N = 525) mené chez des patients ayant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont montré aucune augmentation de l'incidence des idées et/ou comportements suicidaires chez les patients traités par varénicline comparativement à ceux traités par placebo, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Parmi les 55 patients ayant signalé des idées ou comportements suicidaires, 48 (24 sous varénicline, 24 sous placebo) provenaient des deux essais ayant inclus des patients avec des antécédents de schizophrénie/trouble schizo-affectif ou de dépression. Peu de patients ont rapporté ces événements dans les trois autres essais (4 sous varénicline, 3 sous placebo).

Nombre de patients et risque relatif pour les idées et/ou comportements suicidaires rapportés sur l'échelle C-SSRS, données issues d'une méta-analyse de 5 essais cliniques comparant la varénicline au placebo :

	Varénicline (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Patients avec idées et/ou comportements suicidaires* (n [%])**	28 (2,5)	27 (3,5)
Exposition (patients-années)	325	217
Risque relatif [#] (RR ; IC à 95 %)	0,79 (0,46 ; 1,36)	

* Parmi ceux-ci, un patient dans chaque groupe de traitement a rapporté un comportement suicidaire.

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

RR basé sur les taux d'incidence pour 100 patients-années.

Une méta-analyse de 18 essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo, a été réalisée pour évaluer la sécurité neuropsychiatrique de la varénicline. Ces essais incluaient les 5 études décrites ci-dessus qui utilisaient l'échelle C-SSRS, pour un total de 8 521 patients (5 072 sous varénicline et 3 449 sous placebo), dont certains présentaient des troubles psychiatriques. Les résultats ont montré une incidence similaire d'événements indésirables neuropsychiatriques combinés, à l'exclusion des troubles du sommeil, chez les

patients traités par varénicline comparativement à ceux traités par placebo, avec un risque relatif (RR) de 1,01 (IC à 95 % : 0,89–1,15). Les données regroupées de ces 18 études ont montré un taux d'incidence similaire pour les différentes catégories d'événements psychiatriques chez les patients traités par varénicline par rapport à ceux traités par placebo. Le tableau ci-dessous décrit les catégories d'événements indésirables les plus fréquemment rapportées (≥ 1 %) en lien avec la sécurité psychiatrique, à l'exclusion des troubles et anomalies du sommeil.

Evénements indésirables psychiatriques survenus chez ≥ 1 % des patients selon les données regroupées de 18 essais cliniques :

	Varénicline (N = 5 072)	Placebo (N = 3 449)
Troubles et symptômes de l'anxiété	253 (5,0)	206 (6,0)
Troubles et perturbations de l'humeur dépressive	179 (3,5)	108 (3,1)
Anomalies et troubles de l'humeur NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCA = non classifiés autrement

Les nombres (pourcentages) correspondent au nombre de patients rapportant l'événement.

Etudes observationnelles

Quatre études observationnelles, incluant chacune de 10 000 à 30 000 utilisateurs de varénicline dans les analyses ajustées, ont comparé le risque d'événements neuropsychiatriques graves, incluant les hospitalisations pour motifs neuropsychiatriques ainsi que les comportements autodestructeurs fatals et non fatals, chez les patients traités par varénicline par rapport à ceux ayant reçu un TSN ou du bupropion. Toutes les études étaient des cohortes rétrospectives et incluaient des patients avec ou sans antécédents psychiatriques. Elles ont utilisé des méthodes statistiques pour contrôler les facteurs de confusion, notamment la prescription préférentielle de la varénicline à des patients en meilleure santé, bien qu'un biais résiduel ne puisse être exclu.

Deux de ces études n'ont trouvé aucune différence dans le risque d'hospitalisations neuropsychiatriques entre les utilisateurs de varénicline et ceux utilisant des patchs nicotiques (hazard ratio [HR] 1,14 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,56–2,34 dans la première étude, et 0,76 ; IC à 95 % : 0,40–1,46 dans la deuxième étude). La puissance pour détecter des différences dans ces deux études était limitée. La troisième étude n'a pas rapporté de différence dans le risque d'événements psychiatriques indésirables diagnostiqués lors d'une consultation aux urgences ou d'une hospitalisation entre les utilisateurs de varénicline et ceux de bupropion (HR 0,85 ; IC à 95 % : 0,55–1,30). D'après les données rapportées après la commercialisation, le bupropion pourrait être associé à des événements indésirables neuropsychiatriques.

La quatrième étude n'a montré aucune preuve d'un risque accru de comportements autodestructeurs fatals et non fatals (HR de 0,88 ; IC à 95 % : 0,52–1,49) chez les patients traités par varénicline comparativement à ceux ayant reçu un TSN. La survenue de suicides détectés était rare au cours des trois mois suivant l'instauration de tout traitement médicamenteux (deux cas chez 31 260 utilisateurs de varénicline et six cas chez 81 545 utilisateurs de TSN).

Etude de cohorte sur la grossesse

Une étude de cohorte en population a comparé les nouveau-nés exposés à la varénicline in utero (N = 335) à ceux nés de mères ayant fumé pendant la grossesse (N = 78 412) et à ceux nés de mères non fumeuses (N = 806 438). Dans cette étude, les nouveau-nés exposés à la varénicline in utero, comparés à ceux nés de mères ayant fumé pendant la grossesse, présentaient des taux plus faibles de malformations congénitales (3,6 % contre 4,3 %), de mortinaissance (0,3 % contre 0,5 %), de naissance prématurée (7,5 % contre 7,9 %), de petit

poids pour âge gestationnel (12,5 % contre 17,1 %) et de rupture prématurée des membranes (3,6 % contre 5,4 %).

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la varénicline ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée auprès de 312 patients âgés de 12 à 19 ans, fumant en moyenne au moins 5 cigarettes par jour au cours des 30 jours précédant leur inclusion, et ayant obtenu un score d'au moins 4 au test de dépendance à la nicotine de Fagerström. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur âge (12-16 ans et 17-19 ans) et de leur poids corporel (≤ 55 kg et > 55 kg). Après une phase d'augmentation posologique de deux semaines, les patients randomisés dans le groupe varénicline avec un poids corporel > 55 kg ont reçu 1 mg deux fois par jour (groupe à forte dose) ou 0,5 mg deux fois par jour (groupe à faible dose), tandis que ceux ayant un poids corporel ≤ 55 kg ont reçu 0,5 mg deux fois par jour (groupe à forte dose) ou 0,5 mg une fois par jour (groupe à faible dose). Les patients ont été traités pendant 12 semaines, suivies d'une période sans traitement de 40 semaines, avec un accompagnement adapté à l'âge tout au long de l'étude.

Le tableau suivant, issu de cette étude pédiatrique, présente une comparaison des taux d'abstinence continue (TAC) durant les semaines 9 à 12, confirmés par un test de cotinine urinaire, pour l'ensemble de la population de l'étude (échantillon complet d'analyse) et pour la population âgée de 12 à 17 ans.

TAC 9-12 (%)	Globalement n/N (%)	12 à 17 ans n/N (%)
Varénicline à forte dose	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Varénicline à faible dose	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Placebo	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Comparaisons des traitements	Odds ratio du TAC 9-12 (IC à 95 %) [valeur p]	
Varénicline à forte dose vs placebo	1,18 (0,59 ; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50 ; 2,56) [0,7753]
Varénicline à faible dose 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 prédéfinies ont cessé après que la comparaison entre la varénicline à forte dose et le placebo dans l'ensemble de l'étude n'a pas atteint la significativité statistique.

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients randomisés ; n = nombre de patients qui, lors de chaque visite durant les 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 ou le dernier contact de l'étude (selon l'inventaire de l'usage de nicotine) et qui, à l'une de ces visites, ont été confirmés comme abstinents par un test de cotinine urinaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

fonction rénale. Chez les rongeurs, la varénicline passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait.

Biotransformation

La varénicline subit un métabolisme minimal, 92 % du produit étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et moins de 10 % étant excrétés sous forme de métabolites. Les métabolites mineurs dans les urines incluent le N-carbamoylglucuronide de varénicline et l'hydroxyvarénicline. Dans la circulation, la varénicline est constituée de 91 % de molécules apparentées au médicament. 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 ($IC_{50} > 6\,400$ 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 1A2 et 3A4 du cytochrome P450. 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.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été inchangés chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ≤ 80 ml/min). Chez les patients présentant une 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 patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine estimée > 80 ml/min). Chez les patients présentant une 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).

Patients âgés

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 patients adultes plus jeunes (voir rubrique 4.2). Pour les patients âgés avec une fonction rénale réduite, veuillez vous référer à la rubrique 4.2.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline à dose unique et doses multiples ont été étudiés chez les patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels à la dose dans l'intervalle de doses étudié 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 la varénicline n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques, 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 ont été observées (voir rubrique 4.6). Ces effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment 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 renforçantes, bien que d'une puissance inférieure à celle de 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 (E468)
Maltodextrine (E1400)
Croscarmellose sodique (E468)
Acide stéarique (E570)

Pelliculage

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés :

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés :

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)

Bleu indigotine (E132)

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés :

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés :

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)

Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Bleu indigotine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVdC/PVC/PE/PVdC/aluminium dans une boîte / un pack calendrier

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés sont disponibles dans les présentations suivantes

- Conditionnement d'entretien : Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés en plaquettes.
- Conditionnement d'entretien : Chaque boîte contient 56 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes unitaires.
- Conditionnement d'entretien : Chaque pack calendrier contient 56 comprimés pelliculés en plaquettes.

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés sont disponibles dans les présentations suivantes

- Conditionnement d'entretien : Chaque boîte contient 28, 56, 112 ou 140 comprimés pelliculés en plaquettes.
- Conditionnement d'entretien : Chaque boîte contient 28 x 1, 56 x 1, 112 x 1 ou 140 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes unitaires.
- Conditionnement d'entretien : Chaque pack calendrier contient 28, 56 comprimés pelliculés en plaquettes.

Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg comprimés pelliculés

Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg comprimés pelliculés sont disponibles dans les présentations suivantes

- Conditionnement d'initiation du traitement pour 2 semaines : Varenicline EG est disponible en boîtes de 11 comprimés pelliculés de 0,5 mg et de 14 comprimés pelliculés de 1 mg en plaquette.
- Conditionnement d'initiation du traitement pour 2 semaines : Varenicline EG est disponible en boîtes de 11x1 comprimés pelliculés de 0,5 mg et de 14x1 comprimés pelliculés de 1 mg en plaquettes unitaires.
- Conditionnement d'initiation du traitement pour 4 semaines : Varenicline EG est disponible en boîtes de 11 comprimés pelliculés de 0,5 mg et de 42 comprimés pelliculés de 1 mg en plaquettes.
- Conditionnement d'initiation du traitement pour 4 semaines : Varenicline EG est disponible en boîtes de 11x1 comprimés pelliculés de 0,5 mg et de 42x1 comprimés pelliculés de 1 mg en plaquettes unitaires.
- Conditionnement d'initiation du traitement pour 2 semaines : Varenicline EG est disponible en pack calendrier de 11 comprimés pelliculés de 0,5 mg et de 14 comprimés pelliculés de 1 mg en plaquette.
- Conditionnement d'initiation du traitement pour 4 semaines : Varenicline EG est disponible en pack calendrier de 11 comprimés pelliculés de 0,5 mg et de 42 comprimés pelliculés de 1 mg en plaquette.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD)

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés sont disponibles dans les présentations suivantes

- Chaque flacon en PEHD avec un bouchon à vis en polypropylène blanc opaque, à nervures fines de 38 mm, contient 56 comprimés pelliculés.

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés sont disponibles dans les présentations suivantes

- Chaque flacon en PEHD avec un bouchon à vis en polypropylène blanc opaque, à nervures fines de 38 mm, contient 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EG (Eurogenerics) SA - Esplanade Heysel b22 - B-1020 Bruxelles

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

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés (Plaquette) : BE664414

Varenicline EG 0,5 mg comprimés pelliculés (flacon) : BE664415

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés (Plaquette) : BE664416

Varenicline EG 1 mg comprimés pelliculés (flacon) : BE664417

Varenicline EG 0,5 mg + 1 mg comprimés pelliculés (Plaquette) : BE664418

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

Date de première autorisation : 16/05/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026