

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

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

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 débuter 1 à 2 semaines avant cette date.

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

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).

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 événements 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

CHAMPIX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans en raison d'une insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir section 5.2).

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.

Des dépressions, 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 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.

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).

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.

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

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.

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 Grossesse et allaitement

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.

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.

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

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'événements 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).

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 $< 1/10000$)). 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
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
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
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	

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
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

Depuis la commercialisation, des cas d'infarctus du myocarde, de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par la varénicline (voir rubrique 4.4). Des réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et œdème de la face ont également été rapportées.

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

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).

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 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	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs placebo	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Odds ratio	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropion	p<0,0001	p=0,0640	p<0,0001	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'odds 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 (odds 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.

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.

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.

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).

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.

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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

26/09/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

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

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 débuter 1 à 2 semaines avant cette date.

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

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).

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 événements 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

CHAMPIX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans en raison d'une insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir section 5.2).

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.

Des dépressions, 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 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.

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).

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.

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

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.

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 Grossesse et allaitement

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.

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.

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

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'événements 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).

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 $< 1/10000$)). 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
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
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
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	

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
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

Depuis la commercialisation, des cas d'infarctus du myocarde, de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par la varénicline (voir rubrique 4.4). Des réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et œdème de la face ont également été rapportées.

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

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).

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 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	3,91	3,13	3,85	2,66
CHAMPIX vs placebo	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Odds ratio	1,96	1,45	1,89	1,72
CHAMPIX vs bupropion	p<0,0001	p=0,0640	p<0,0001	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'odds 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 (odds 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.

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.

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.

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).

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.

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.

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/1/06/360/002

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

26/09/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
D-89257 Illertissen
Germany

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de Pharmacovigilance, tel que décrit dans sa version 1.1 présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionnel avant et pendant la mise sur le marché de la spécialité.

Plan de Gestion de Risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur la Marché s'engage à conduire les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans sa version 3.0 / 25 juin 2008 du Plan de Gestion de Risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour ultérieure du PGR approuvée par le CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour doit être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise :

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter le profil de sécurité d'emploi, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'EMEA

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

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

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/003

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

COMMENCER AU JOUR 1

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

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

Semaine 1

Semaine 2

Nombres de 1 à 14

Symbole « soleil »

Symbole « lune »

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement d'initiation du traitement de 4 semaines contenant :

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/012

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

COMMENCER AU JOUR 1

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

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

Semaine 1
Semaine 2
Semaine 3
Semaine 4

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

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
CHAMPIX 1 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

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

28 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/004
EU/1/06/360/005

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Nombres de 1 à 14
Nombres de 1 à 28
Symbole « soleil »
Symbole « lune »

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

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

28 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

CONSERVER L'ETUI INTACT.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/006
EU/1/06/360/007

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Nombres de 1 à 14
Nombres de 1 à 28
Symbole « soleil »
Symbole « lune »

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'initiation du traitement

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

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

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/008

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX
0,5 mg
1 mg

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

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

Plaquette thermoformée de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varénicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varénicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Conditionnement d'entretien

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/009
EU/1/06/360/010
EU/1/06/360/011

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

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

Plaquette thermoformée de 14 comprimés pelliculés à 1 mg de varéicline

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg
Varéicline

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

Pfizer Ltd (logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Symbole « soleil »
Symbole « lune »

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CHAMPIX 0,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés
Varénicline

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

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

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

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP: MM/AAAA

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/06/360/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Varénicline

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

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

1. QU'EST-CE QUE CHAMPIX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

CHAMPIX est un médicament sans nicotine pour vous aider à arrêter de fumer.

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

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CHAMPIX

Ne prenez jamais CHAMPIX

- si vous êtes allergique (hypersensible) au tartrate de varénicline ou à l'un des autres composants contenus dans CHAMPIX

Faites attention avec CHAMPIX

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets de l'arrêt du tabagisme

Les effets des modifications se produisant dans votre organisme à la suite de l'arrêt du tabagisme, avec ou sans traitement par CHAMPIX, peuvent modifier la manière dont les autres médicaments agissent. Un ajustement de la dose pourra par conséquent être nécessaire dans certains cas. La théophylline (un médicament pour traiter les problèmes respiratoires), la warfarine (un médicament pour réduire la

coagulation sanguine) et l'insuline (un médicament pour traiter le diabète) en sont des exemples. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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

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

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

Effet de CHAMPIX sur d'autres médicaments

Il n'est pas attendu d'effet de CHAMPIX sur la manière dont les autres médicaments agissent.

Effet des autres médicaments sur CHAMPIX

Compte tenu de la voie d'élimination du tartrate de varénicline de l'organisme, les autres médicaments ne devraient pas affecter la manière dont CHAMPIX agit.

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

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

Il n'est pas recommandé d'utiliser CHAMPIX chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Aliments et boissons

CHAMPIX peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre CHAMPIX si vous êtes enceinte.

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

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT PRENDRE CHAMPIX

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avant de commencer votre traitement par CHAMPIX, vous devez fixer une date située au cours de la seconde semaine de traitement (entre le Jour 8 et le Jour 14) à laquelle vous arrêterez de fumer. Vous devez inscrire cette date sur la boîte à titre de rappel.

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

La dose habituelle pour les adultes que vous devrez prendre à partir du Jour 1 est décrite dans le tableau suivant :

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

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

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

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre CHAMPIX

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est important que vous preniez CHAMPIX régulièrement à la même heure chaque jour. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas le comprimé que vous avez manqué.

Si vous arrêtez de prendre CHAMPIX

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

Comme tous les médicaments, CHAMPIX est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

- Les effets indésirables très fréquents pouvant toucher plus d'une personne sur 10 sont cités ci-dessous :
 - Maux de tête, difficultés à dormir, rêves anormaux
 - Nausées

- Les effets indésirables fréquents pouvant toucher plus d'une personne sur 100 sont cités ci-dessous :
 - Augmentation de l'appétit, modifications du goût des choses, bouche sèche
 - Somnolence, fatigue, sensations vertigineuses
 - Vomissements, constipation, diarrhée, sensation de ballonnement, gêne au niveau de l'estomac, indigestion, flatulence

- Les effets indésirables peu fréquents pouvant toucher plus d'une personne sur 1000 sont cités ci-dessous :
 - Infection, inconfort ou douleur de la poitrine, inflammation des sinus
 - Fièvre, sensation de froid, sensation de faiblesse ou de malaise, infection virale, essoufflement, toux, voix enrouée, douleur et irritation de la gorge, congestion des sinus, écoulement nasal, ronflement
 - Perte d'appétit, sensation de soif, augmentation du poids

- Sensation de panique, troubles de la pensée, sautes d'humeur
- Tremblements, difficultés de coordination, difficultés à parler, sensibilité diminuée au toucher, augmentation de la tension musculaire, agitation
- Troubles du rythme cardiaque, augmentation de la pression artérielle, augmentation du rythme cardiaque
- Troubles de la vision, décoloration du globe oculaire, douleur oculaire, dilatation des pupilles, myopie, sensibilité à la lumière, yeux larmoyants
- Bourdonnements dans les oreilles
- Présence de sang dans les vomissements, irritation et brûlures d'estomac, douleur abdominale, selles anormales, sang rouge dans les selles, éructation, aphtes buccaux, douleur dans les gencives, langue chargée
- Eruption cutanée, kyste, infection fongique, rougeur de la peau, démangeaisons, acné, sueur excessive
- Douleur de la paroi thoracique et des côtes, raideur des articulations, spasmes musculaires
- Glucose dans l'urine, augmentation du volume et de la fréquence des urines
- Augmentation du flux menstruel, écoulement vaginal, modifications du désir ou de la capacité sexuels

- Des cas de crise cardiaque, de dépression, de pensées suicidaires et de réactions allergiques (telles que gonflement du visage ou de la langue) ont été rapportés chez des patients qui tentent d'arrêter de fumer avec CHAMPIX.

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER CHAMPIX

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

Ne pas utiliser CHAMPIX après la date de péremption mentionnée sur l'étui thermoscellé et la boîte en carton. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient CHAMPIX

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

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

Stéarate de magnésium
Pelliculage du comprimé - CHAMPIX 0,5 mg comprimé pelliculé
Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Macrogols Triacétine
Pelliculage du comprimé - CHAMPIX 1 mg comprimé pelliculé
Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Macrogols Laque aluminique de carmin d'indigo (E132) Triacétine

A quoi ressemble CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

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

CHAMPIX est disponible dans les présentations suivantes :

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

- Un flacon bleu et blanc en PEHD scellé, avec un bouchon sécurité enfants à vis, dans une boîte en carton, contenant 56 comprimés pelliculés de CHAMPIX 0,5 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: + 30 210 6785 800

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD
Τηλ: + 35 722 818 087

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL Filiāle Latvijā
Tel: + 371 7035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1737 331111

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est.

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