

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-VARENICLINE

Comprimés de varénicline

**varénicline à 0,5 et à 1,0 mg
(sous forme de tartrate de varénicline)**

Aide antitabagique

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**Date de révision :
09 avril 2019**

Numéro de contrôle de la présentation: 226339

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE	33
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	44
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	44
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ESSAIS CLINIQUES.....	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
TOXICOLOGIE	54
RÉFÉRENCES	58
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 62

Pr APO-VARENICLINE
Comprimés de varénicline

varénicline à 0,5 et à 1,0 mg (sous forme de tartrate)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 0,5 et à 1,0 mg	Cellulose microcristalline, phosphate dibasique de calcium anhydre et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient les excipients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, et triacétine. Le comprimé à 1 mg contient également de la laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12 à 14 % comme colorant.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

APO-VARENICLINE (tartrate de varénicline) est indiqué pour la désaccoutumance au tabac chez l'adulte en association avec un programme de counselling antitabagique.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés en bonne santé. On sait cependant que la varénicline est éliminée en bonne partie par les reins; par conséquent, les patients qui présentent une atteinte rénale peuvent courir un risque plus grand de réactions toxiques. Comme la fonction rénale tend à diminuer chez le sujet âgé, il convient de déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de varenicline n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à la varénicline ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Symptômes psychiatriques observés chez des patients qui avaient ou non des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Données recueillies après la commercialisation)

Des cas de symptômes neuropsychiatriques graves (anxiété, psychose, sautes d'humeur, humeur dépressive, agitation, agressivité, hostilité, changement de comportement ou de la pensée, idées ou comportements suicidaires, suicide) et d'aggravation d'un trouble psychiatrique préexistant (déjà diagnostiqué ou non) ont été signalés chez des patients traités par la varénicline après la commercialisation du produit. Ce ne sont pas tous les patients concernés qui avaient cessé de fumer lorsque ces symptômes sont apparus, qui avaient un trouble psychiatrique préexistant avéré ou qui prenaient en concomitance des médicaments agissant sur le SNC.

Données d'une étude à répartition aléatoire : Une vaste étude comparative avec placebo et agents de comparaison actifs, à double insu et à répartition aléatoire (étude EAGLES) a été menée en vue de comparer les risques d'effets neuropsychiatriques graves associés à trois traitements antitabagiques, à savoir la varénicline, le bupropion et un traitement de remplacement de la nicotine (TRN) sous forme de timbre, et à un placebo chez des patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité regroupait les effets indésirables neuropsychiatriques qui ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Selon les résultats de l'étude EAGLES, la varénicline n'est pas associée à un risque accru d'effets indésirables neuropsychiatriques relevant du paramètre principal composite comparativement au placebo, tant chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques que chez ceux qui n'en ont pas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Étude sur l'innocuité neuropsychiatrique menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques**).

Recommandations : Les cliniciens doivent être conscients du risque d'apparition de symptômes neuropsychiatriques graves auquel sont exposés les patients qui tentent de cesser de fumer avec ou sans l'aide d'un traitement.

Consommation d'alcool : Il y a eu des rapports de pharmacovigilance portant sur des cas d'accentuation des effets de l'alcool chez des patients qui prenaient de la varénicline. Certains d'entre eux faisaient état d'un comportement inhabituel et parfois agressif dont les patients n'avaient souvent aucun souvenir.

Troubles ou symptômes psychiatriques préexistants : Avec ou sans pharmacothérapie, la désaccoutumance au tabac est associée à une exacerbation des troubles psychiatriques sous-jacents (p. ex., dépression, anxiété). Les patients qui ont des antécédents de symptômes psychiatriques doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler toute aggravation de ces symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes psychiatriques lorsqu'ils tentent de cesser de fumer, et ce, quel que soit le degré de maîtrise de leurs symptômes au moment où ils entreprennent leur traitement antitabagique. Il faut leur demander de signaler tout symptôme

préoccupant et tout à fait inhabituel à leur professionnel de la santé, afin que celui-ci puisse envisager de régler la dose des psychotropes qu'ils prennent ou celle d'APO-VARENICLINE.

Généralités : Il faut expliquer au patient que s'il est en proie à des idées, à une humeur ou à un comportement préoccupants et tout à fait inhabituels durant un traitement antitabagique, y compris durant un traitement par APO-VARENICLINE, il doit cesser ce traitement immédiatement, obtenir des soins médicaux d'urgence s'il y a lieu et signaler les symptômes qu'il a éprouvés à son professionnel de la santé.

Cedème angioneurotique et réactions d'hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème angioneurotique, chez des patients traités par la varénicline après la commercialisation du produit (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Données recueillies après la commercialisation**). Les signes cliniques de telles réactions comprennent une enflure du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou (pharynx et larynx) et des extrémités. On a signalé de rares cas d'œdème angioneurotique mettant en danger la vie des patients et ayant nécessité des soins médicaux urgents en raison de troubles respiratoires. Il faut informer les patients qui éprouvent ces symptômes d'interrompre le traitement par APO-VARENICLINE et de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé.

Réactions cutanées graves

On a signalé des réactions cutanées rares, mais graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe, chez des patients traités par la varénicline après la commercialisation du produit (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Données recueillies après la commercialisation**). Étant donné que ces réactions peuvent s'avérer mortelles, les patients doivent cesser leur traitement dès les premiers signes d'éruption ou de réaction cutanée et communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé.

Convulsions

On a signalé des cas de convulsions chez des patients traités par la varénicline lors d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. Certains patients n'avaient aucun antécédent de crises convulsives, tandis que d'autres patients avaient des antécédents de trouble convulsif de longue date ou bien contrôlé. APO-VARENICLINE doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents de crises convulsives ou d'autres maladies pouvant abaisser le seuil convulsif. Il faut aviser les patients de cesser de prendre APO-VARENICLINE et de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé s'ils ont des convulsions pendant le traitement (voir **Populations particulières, Usage d'APO-VARENICLINE chez des patients atteints d'une affection concomitante**).

Somnambulisme

Des cas de somnambulisme ont été signalés chez des patients traités par la varénicline après la commercialisation du produit. Certains de ces rapports de cas font état d'un comportement autodestructeur ou susceptible de nuire à autrui ou de causer des dégâts matériels. Il faut conseiller au patient de cesser de prendre APO-VARENICLINE et de prévenir immédiatement son professionnel de la santé s'il est en proie à des crises de somnambulisme.

Manifestations cardiovasculaires

Au cours d'un essai clinique comparatif avec placebo portant sur la désaccoutumance au tabac, des patients qui présentaient une maladie cardiovasculaire (MCV) stable ont reçu de la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j., ou un placebo pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 40 semaines. Chaque groupe de traitement comptait environ 350 patients. Les manifestations cardiovasculaires graves signalées plus fréquemment avec la varénicline qu'avec le placebo (différence de plus de 2 sujets) ont été les suivantes : infarctus du myocarde non mortel (4 p/r à 1 pendant la phase de traitement) et besoin d'une revascularisation coronarienne (7 p/r à 2 pendant la phase consécutive au traitement). En tout, le nombre de patients sous varénicline et sous placebo ayant fait l'expérience de manifestations cardiovasculaires graves s'est établi comme suit : 10 et 9 pendant la phase de traitement, 16 et 11 pendant la phase consécutive au traitement, pour un total de 25 et de 20 pendant les 52 semaines qu'a duré l'étude. Les manifestations cardiovasculaires graves survenues pendant la phase de traitement et la phase consécutive à ce dernier ont été confirmées à l'insu par un comité indépendant.

L'essai était doté de la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement (c'est-à-dire les taux d'abandon), mais pas les différences entre la varénicline et le placebo quant à la survenue de manifestations cardiovasculaires graves. En conséquence, il n'a pas été possible de tirer de conclusions au chapitre de la fréquence des manifestations cardiovasculaires, étant donné que l'étude n'avait pas l'envergure suffisante (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Essais cliniques menés chez des populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). Les médecins doivent informer les patients des symptômes de la crise cardiaque et de l'accident vasculaire cérébral, et les inciter à obtenir une aide médicale d'urgence dès que l'un ou l'autre de ces symptômes se manifeste (voir **Renseignements à communiquer aux patients** ci-après).

L'innocuité cardiovasculaire de la varénicline a également été évaluée dans le cadre de l'étude sur l'innocuité cardiovasculaire, menée auprès de sujets qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1:1 entre les groupes suivants : varénicline à 1 mg 2 f.p.j., bupropion à libération prolongée à 150 mg 2 f.p.j., traitement de remplacement de la nicotine (TRN) sous forme de timbre à 21 mg/j (dose réduite graduellement) ou placebo, pour un traitement de 12 semaines. Après le traitement, ils ont fait l'objet d'un suivi pouvant atteindre 52 semaines (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Étude sur l'innocuité cardiovasculaire menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques**). Dans l'ensemble, les manifestations cardiovasculaires graves (mort d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel) ont été peu fréquentes (1/2 016 et 4/2 014 chez les patients sous varénicline et sous placebo, respectivement) durant la période de traitement. Cependant, comme le nombre global de manifestations a été relativement faible et que l'étude ne possédait pas la puissance nécessaire pour relever les différences entre la varénicline et le placebo, la possibilité que la varénicline accroisse le risque de manifestations indésirables CV ne peut être complètement écartée.

La varénicline n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire instable ou victimes de manifestations cardiovasculaires au cours des deux mois précédant la sélection. On doit recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils constatent l'apparition de nouveaux symptômes de maladie cardiovasculaire ou une aggravation des symptômes existants. Les risques associés à l'emploi d'APO-VARENICLINE chez les patients

présentant une maladie cardiovasculaire doivent être évalués en regard des bienfaits escomptés. Le tabagisme est un important facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire. Il a été démontré que, par rapport au placebo, la varénicline accroît les chances que la période d'abstinence atteigne un an.

Blessures accidentelles, notamment dans le contexte de la conduite automobile et de l'utilisation de machines

On a signalé des accidents de la route (survenus ou évités de justesse) et des blessures accidentelles chez des patients traités par la varénicline après la commercialisation du produit. Dans certains cas, les patients ont fait état de somnolence, d'étourdissements, de perte de connaissance (évanouissement), de convulsions ou de difficultés de concentration.

Il faut donc conseiller aux patients d'éviter de conduire, d'utiliser des machines ou de s'adonner à d'autres activités potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps qu'ils ne savent pas dans quelle mesure APO-VARENICLINE peut affecter leurs capacités.

Affection concomitante

On n'a pas étudié à fond les conséquences de l'usage de ce produit chez des patients atteints d'une affection concomitante. La prudence est donc de rigueur (voir **Populations particulières, Usage d'APO-VARENICLINE chez des patients atteints d'une affection concomitante**).

Traitement de remplacement de la nicotine

L'emploi d'APO-VARENICLINE (tartrate de varénicline) en association avec un traitement de remplacement de la nicotine (TRN) peut entraîner une augmentation des effets indésirables. Au cours d'une étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses (N = 24), les nausées, les céphalées, les vomissements, les étourdissements, la dyspepsie et la fatigue ont été plus fréquents chez les sujets qui recevaient à la fois la varénicline et un TRN que chez ceux qui bénéficiaient d'un TRN seul (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'innocuité et l'efficacité de l'association varénicline-TRN n'ont pas été établies. Étant donné le mode d'action proposé de la varénicline, on ne s'attend pas que l'administration de la varénicline conjointement avec un TRN se révèle plus bénéfique qu'en monothérapie.

Effets de la désaccoutumance au tabac

Les perturbations physiologiques résultant de la désaccoutumance au tabac, avec ou sans traitement par la APO-VARENICLINE, peuvent modifier la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de certains médicaments (p. ex., théophylline, warfarine et insuline). Un réglage posologique pourrait donc s'imposer. Comme l'usage du tabac a un effet inducteur sur l'isoenzyme 1A2 (CYP1A2) du cytochrome P450, son abandon peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de cette isoenzyme.

Nausées

Les nausées ont été l'effet indésirable le plus fréquemment associé au traitement par la varénicline. Elles étaient habituellement décrites comme légères ou modérées et souvent passagères, sauf dans certains cas où elles ont duré plusieurs mois. Leur fréquence était fonction de la dose et pouvait être réduite par un réglage de la dose au début du traitement. Quelque 30 % des patients traités par la varénicline à la dose de 1 mg, 2 f.p.j., après une première semaine de

réglage posologique ont fait état de nausées. Ce pourcentage s'est établi à 16 % chez les patients ayant reçu la varénicline à la dose de 0,5 mg, 2 f.p.j. Environ 3 % des sujets traités par la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j., dans le cadre d'études comportant un traitement de 12 semaines, ont abandonné le traitement prématurément en raison de nausées. Une réduction de la dose doit donc être envisagée chez les patients aux prises avec des nausées intolérables (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage posologique**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour les données sur les animaux, voir **Partie II, section TOXICOLOGIE**.

Dépendance/tolérance

Études menées chez l'animal

Les effets subjectifs de la varénicline semblables à ceux de la nicotine ont été évalués dans le cadre d'études de discrimination de drogues. À la dose de 1,0 mg/kg, la varénicline s'est totalement substituée à la nicotine dans un paradigme de récompense permettant à l'animal d'obtenir de la nourriture en actionnant un levier. Dans un modèle d'efficacité, un traitement préalable par la varénicline a freiné, de façon tribulaire de la dose, l'autoadministration de nicotine selon un schéma fixe. Lorsque le schéma était progressif, les rats ont fait plus d'efforts pour obtenir la nicotine que la varénicline.

Études menées chez l'humain

On a comparé le potentiel gratifiant de la varénicline (aux doses de 1 et de 3 mg) à celui des amphétamines chez des sujets ayant déjà pris des stimulants psychomoteurs. Les réactions tant des fumeurs que des non-fumeurs se conciliaient avec un médicament qui, tout en étant pourvu d'une certaine activité pharmacologique, ne produisait pas d'effets subjectifs comme le font les amphétamines.

Renseignements à communiquer aux patients

Les emballages d'APO-VARENICLINE remis aux patients comprennent un dépliant de renseignements pour le consommateur.

Avant de prescrire APO-VARENICLINE, le médecin doit :

- Discuter avec le patient des avantages et des risques liés à l'utilisation d'APO-VARENICLINE et de toutes les autres aides antitabagiques.
- Informer le patient que l'abandon du tabac, avec ou sans l'aide d'un traitement, peut entraîner des symptômes de sevrage de la nicotine (y compris la dépression, l'irritation ou l'agitation) ou l'exacerbation d'un trouble psychiatrique préexistant.
- Inciter le patient à révéler tout antécédent de troubles psychiatriques avant d'instaurer le traitement. Les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et qui tentent de cesser de fumer doivent être surveillés par leur médecin, qui cherchera à déceler une aggravation des manifestations psychiatriques ou l'apparition de nouvelles manifestations psychiatriques.
- Informer le patient :
 - d'éviter de conduire, d'utiliser des machines ou de s'adonner à d'autres activités potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps qu'il ne sait pas dans quelle mesure APO-VARENICLINE peut affecter ses capacités. Dans certains cas, les

patients ont fait état de somnolence, d'étourdissements, de perte de connaissance, de convulsions ou de difficultés de concentration alors qu'ils conduisaient un véhicule.

- que certaines personnes ont eu des convulsions pendant le traitement par APO-VARENICLINE et l'inciter à révéler tout antécédent de crises convulsives ou autres facteurs pouvant abaisser le seuil convulsif. Il faut aviser le patient de cesser de prendre APO-VARENICLINE et de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé s'il a des convulsions pendant le traitement.
- qu'il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des symptômes neuropsychiatriques graves chez des patients traités par la varénicline, y compris anxiété, psychose, sautes d'humeur, agressivité, humeur dépressive, agitation, hallucinations, hostilité, changement du comportement ou de la pensée, idées ou comportements suicidaires et suicide, ainsi qu'aggravation d'un trouble psychiatrique préexistant.
- que i) des cas d'apparition ou d'aggravation de manifestations cardiovasculaires (troubles cardiaques et accidents vasculaires cérébraux) ont été signalés en lien avec l'emploi de la varénicline, principalement chez des patients qui souffraient déjà d'affections cardiovasculaires et que ii) les données disponibles ne permettent pas de déterminer si la varénicline augmente le risque de manifestations cardiovasculaires.

Patients qui prennent APO-VARENICLINE :

- Leur médecin devrait les aviser de lire le dépliant de renseignements inclus dans l'emballage d'APO-VARENICLINE avant de commencer à utiliser le produit. Ce dépliant est approuvé par Santé Canada et constitue la troisième partie de la monographie d'APO-VARENICLINE.
- Il devrait leur offrir le matériel éducatif et les services de counselling adéquats en vue de soutenir leurs efforts pour abandonner le tabac. Il devrait notamment passer en revue le plan d'action de désaccoutumance au tabac avec ses patients.
- Aviser les patients d'appeler la ligne téléphonique sans frais d'aide aux fumeurs de leur province qui est financée par le gouvernement afin d'obtenir le soutien nécessaire.
- Les patients doivent savoir qu'ils ont trois options pour fixer la date à laquelle ils cesseront de fumer, et qu'ils peuvent discuter avec leur médecin afin de déterminer laquelle leur convient le mieux.
- Il faut expliquer aux patients comment procéder au réglage posologique d'APO-VARENICLINE :
 - Il faut commencer par la dose de 0,5 mg par jour. Les médecins qui prescrivent APO-VARENICLINE doivent informer les patients de prendre un comprimé à 0,5 mg par jour pendant les trois premiers jours du traitement, puis deux comprimés à 0,5 mg par jour pendant les quatre jours suivants, c'est-à-dire un comprimé le matin et un autre le soir.

Après ce réglage posologique d'une semaine, deux choix sont possibles : le patient peut poursuivre le traitement à la dose de 0,5 mg 2 f.p.j. ou passer à la dose de 1,0 mg 2 f.p.j.; cette décision repose sur le jugement du médecin et la préférence du patient. Selon le peu de données dont on dispose, les deux doses ne semblent pas différer quant au taux d'abandon du tabac ou à la fréquence des effets secondaires

psychiatriques graves (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

- Si nécessaire, la dose peut être modifiée selon la tolérance du patient à l'égard d'APO-VARENICLINE et l'efficacité perçue du traitement par le médecin et le patient.
- Les patients doivent savoir que la dose maximale d'APO-VARENICLINE est de 1,0 mg 2 f.p.j.
- On doit encourager les patients à continuer d'essayer d'abandonner le tabac même si des rechutes se produisent après la date fixée pour cesser de fumer.
- On doit inciter les patients à informer leurs amis et les membres de leur famille de leur tentative d'abandon du tabac au moyen d'APO-VARENICLINE, et demander leur soutien et leur aide pour surveiller tout changement inhabituel du comportement ou de la pensée.
- Les patients doivent savoir que la consommation d'alcool peut accroître le risque de manifestations indésirables psychiatriques durant le traitement par APO-VARENICLINE.
- Il faut demander aux patients qui ont un trouble psychiatrique préexistant de signaler toute aggravation de leurs symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes à leur professionnel de la santé. Un réglage de la dose des psychotropes qu'ils prennent ou de celle d'APO-VARENICLINE pourrait être envisagé.
- Il faut expliquer aux patients que s'ils sont en proie à des idées, à une humeur ou à un comportement préoccupants et tout à fait inhabituels durant un traitement antitabagique, y compris durant un traitement par APO-VARENICLINE, ils doivent cesser ce traitement immédiatement, obtenir des soins médicaux d'urgence s'il y a lieu et signaler les symptômes qu'ils ont éprouvés à leur professionnel de la santé.
- On doit informer les patients :
 - qu'il est possible d'avoir des rêves inhabituels, étranges ou d'apparence réelle pendant le traitement par APO-VARENICLINE.
 - que les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment associé au traitement par APO-VARENICLINE, mais qu'elles sont habituellement passagères. APO-VARENICLINE doit être pris après un repas, avec un grand verre d'eau. On pourra envisager de réduire la dose si les nausées persistent et sont incommodantes.
 - qu'ils doivent cesser de prendre APO-VARENICLINE et prévenir immédiatement leur professionnel de la santé s'ils sont en proie à des crises de somnambulisme.
 - qu'on a signalé des cas d'**œdème angioneurotique**, avec enflure du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives) et du cou (pharynx et larynx) susceptible d'entraîner une incapacité respiratoire potentiellement mortelle. Il faut les aviser de cesser leur traitement par APO-VARENICLINE et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent ces symptômes.
 - que des cas de **réactions cutanées graves**, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe, ont été signalés par certains patients sous APO-VARENICLINE. Il faut dire aux patients de cesser de prendre APO-VARENICLINE dès le premier signe d'éruption cutanée accompagnée de lésions des muqueuses ou de réaction cutanée et d'obtenir des soins médicaux d'urgence.

- On doit recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils constatent de nouveaux symptômes cardiovasculaires ou une aggravation des symptômes existants et d'obtenir une aide médicale d'urgence en présence de signes ou symptômes d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

Populations particulières

Usage d'APO-VARENICLINE chez des patients atteints d'une affection concomitante

Patients atteints de troubles psychiatriques

Avec ou sans pharmacothérapie, la désaccoutumance au tabac est associée à une exacerbation des troubles psychiatriques sous-jacents. Les patients qui ont des antécédents de symptômes psychiatriques et qui tentent de cesser de fumer doivent être surveillés par leur professionnel de la santé, qui cherchera à déceler une aggravation des manifestations psychiatriques ou l'apparition de nouvelles manifestations psychiatriques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Patients atteints de troubles psychiatriques**, ainsi que **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes psychiatriques observés chez des patients qui avaient ou non des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants**).

Dans le cadre d'une vaste étude comparative avec placebo et agents de comparaison actifs, à double insu et à répartition aléatoire sur la désaccoutumance au tabac, l'utilisation de la varénicline n'a pas été associée à un risque accru d'effets indésirables neuropsychiatriques graves relevant du paramètre d'évaluation composite comparativement à celle du placebo, tant chez les patients qui avaient des antécédents de troubles psychiatriques que chez ceux qui n'en avaient pas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Étude sur l'innocuité neuropsychiatrique menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques**). Les principaux diagnostics qui ont été signalés au début de cette étude étaient les suivants : trouble dépressif majeur, troubles bipolaires de type I et de type II, anxiété et schizophrénie. Seuls les patients dont l'état clinique avait été jugé stable ont été admis à l'étude. L'abus d'une substance comptait parmi les critères d'exclusion.

Patients atteints d'épilepsie

L'usage de la varénicline n'a pas fait l'objet d'études chez les patients épileptiques. Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des convulsions survenues chez des patients qui faisaient usage de la varénicline. On ignore combien de patients touchés étaient à risque ou avaient des antécédents de troubles convulsifs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Convulsions**).

Patients atteints de diabète

L'abandon du tabac, avec ou sans traitement, peut entraîner une maîtrise insatisfaisante de la glycémie. On a signalé des cas de déséquilibre glycémique chez des patients diabétiques traités par la varénicline après la commercialisation du produit. Par conséquent, on recommande de surveiller davantage la glycémie des patients diabétiques et d'ajuster les médicaments antidiabétiques au besoin.

Patients atteints du syndrome du côlon irritable ou d'autres troubles gastro-intestinaux

L'usage de la varénicline n'a pas fait l'objet d'études chez ces patients. Des rapports de pharmacovigilance font état de cas de syndrome du côlon irritable, de douleurs abdominales, d'incontinence fécale et d'autres troubles gastro-intestinaux chez des patients sous varénicline.

Patients exposés à la chimiothérapie

L'usage de la varénicline n'a pas fait l'objet d'études chez des patients exposés à une chimiothérapie émétogène.

Femmes enceintes

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir **TOXICOLOGIE**). Comme le risque chez l'humain n'est pas entièrement connu (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, Femmes enceintes**), APO-VARENICLINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Effets non tératogènes

Durant les études de reproduction menées chez l'animal, le succinate de varénicline a eu un effet néfaste sur le fœtus. Son administration par voie orale à des lapines gravides a entraîné une réduction du poids du fœtus à la dose de 30 mg/kg/jour (50 fois l'ASC obtenue chez l'humain à la dose de 1 mg, 2 f.p.j.). Cette réduction n'était pas observable à la dose de 10 mg/kg/jour (23 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après l'ASC). Chez les rejets de rates gravides traitées par le succinate de varénicline, une diminution de la fertilité et une augmentation du réflexe de sursaut auditif ont en outre été notées après l'administration d'une dose orale de 15 mg/kg/jour (36 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain, d'après l'ASC calculée à 1 mg, 2 f.p.j.).

Femmes qui allaitent

Les études menées chez l'animal ont montré que la varénicline peut passer dans le lait maternel. On ne sait pas si le même phénomène s'applique chez l'humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'on ne sait pas si APO-VARENICLINE risque de provoquer des effets indésirables chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'allaitement et la prise du médicament.

Enfants (< 18 ans)

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de varenicline n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Une étude de pharmacocinétique ayant porté sur l'administration combinée d'une dose unique et de doses multiples a révélé que les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline administrée à raison de 1 mg, 1 ou 2 f.p.j., pendant 7 jours consécutifs à 16 fumeurs sains, hommes et femmes, âgés de 65 à 75 ans, étaient sensiblement les mêmes que chez des sujets plus jeunes. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes. L'expérience clinique ne fait par ailleurs état d'aucune différence quant à la réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes, même si on ne peut écarter que certaines personnes âgées soient plus sensibles aux effets de ce médicament.

On sait que la varénicline est éliminée en bonne partie par les reins, ce qui fait que les patients qui présentent une atteinte rénale peuvent courir un risque plus grand de réactions toxiques. Comme la fonction rénale tend à diminuer chez les sujets âgés, il faut déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Personnes âgées**).

Dysfonctionnement rénal

Une étude de pharmacocinétique a porté sur l'administration de doses multiples chez des sujets dont la fonction rénale était normale et des patients qui présentaient une atteinte rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine estimée > 80 mL/min, > 50 et ≤ 80 mL/min, ≥ 30 et ≤ 50 mL/min, et < 30 mL/min, respectivement), ou encore une insuffisance rénale terminale. Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline sont demeurés inchangés chez les sujets présentant une atteinte rénale légère. Les patients dont l'atteinte rénale était modérée ou grave ont vu leur exposition à la varénicline augmenter par un facteur de 1,5 ou de 2,1, respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la varénicline a été éliminée efficacement par hémodialyse. On recommande de réduire la dose de varénicline chez les patients dont l'atteinte rénale est grave. L'emploi d'APO-VARENICLINE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Dysfonctionnement rénal et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Patients dont la fonction rénale est altérée**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Avec ou sans traitement, la désaccoutumance au tabac s'accompagne de divers symptômes. Ainsi, dysphorie ou dépression, insomnie, irritabilité, frustration ou colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation, ralentissement de la fréquence cardiaque, augmentation de l'appétit ou gain de poids ont été signalés chez des patients qui tentaient d'arrêter de fumer.

Aperçu

Les essais cliniques de précommercialisation ont porté sur quelque 2 300 patients traités pendant au moins 12 semaines, environ 700 patients traités pendant 6 mois et une centaine d'autres traités pendant 1 an. En règle générale, les effets indésirables sont survenus au cours des premières semaines du traitement. Leur intensité était ordinairement légère ou modérée, et aucune différence en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe n'a été constatée quant à leur fréquence. Le nombre de sujets âgés ou n'appartenant pas à la race blanche était toutefois trop restreint pour qu'on puisse tirer des conclusions dans ces populations.

Effets indésirables courants

Les effets indésirables associés à la varénicline observés le plus fréquemment (> 5 % et 2 fois plus souvent que chez les patients sous placebo) ont été les nausées, les rêves anormaux, la constipation, la flatulence et les vomissements.

La fréquence des nausées a atteint 30 % chez les patients exposés à la dose maximale recommandée, soit 1 mg, 2 f.p.j., après un réglage posologique initial, alors qu'elle s'est établie à 16 % et à peu près à 10 % chez les sujets ayant reçu respectivement la varénicline à la dose de 0,5 mg, 2 f.p.j., ou un placebo. Ces nausées étaient habituellement décrites comme légères ou modérées et souvent passagères, sauf dans certains cas où elles ont persisté tout au long du traitement.

Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement

Durant les essais comparatifs avec placebo de phases II et III, le taux d'abandon du traitement pour cause d'effets indésirables a été de 12 % parmi les patients désignés au hasard pour recevoir la varénicline à la dose maximale recommandée de 1 mg, 2 f.p.j., pendant 12 semaines, par rapport à 10 % parmi les sujets sous placebo. Les manifestations indésirables ayant provoqué le plus souvent l'abandon du traitement dans le groupe varénicline (par rapport au groupe placebo) ont été les suivantes : nausées (2,7 % p/r à 0,6 %), insomnie (1,3 % p/r à 1,2 %), fatigue/malaise/asthénie (1,0 % p/r à 0,5 %) et étourdissements (0,7 % p/r à 0,4 %).

Le **tableau 1** dresse la liste des effets indésirables survenus avec la varénicline et un placebo dans les études prévoyant l'administration de doses fixes sur 12 semaines après un réglage de la posologie durant la 1^{re} semaine (études 1 [uniquement le groupe ayant eu droit à un réglage posologique], 3 et 4). Ce tableau se fonde sur la terminologie du MedDRA, soit les regroupements de termes de haut niveau (*High Level Group Terms [HLGT]*) signalés par au moins 5 % des patients traités par la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j., et plus fréquemment que dans le groupe placebo, ainsi que les termes privilégiés (*Preferred Terms [PT]*) connexes rapportés par au moins 1 % des patients sous varénicline (et à une fréquence au moins 0,5 % plus élevée que dans le groupe placebo). Les termes privilégiés étroitement apparentés tels qu'*insomnie*, *insomnie d'endormissement*, *insomnie de maintien* et *réveil matinal précoce* ont été regroupés, mais les patients qui avaient fait état d'au moins deux d'entre eux n'ont été pris en compte qu'une seule fois.

Tableau 1 – Effets indésirables courants (%) survenus durant le traitement au cours des essais comparatifs de 12 semaines avec doses fixes et placebo (chez au moins 1 % des sujets traités par la varénicline à la dose de 1 mg, 2 f.p.j., et à une fréquence au moins 0,5 % supérieure à celle observée avec le placebo)

ORGANE OU SYSTÈME Regroupement de termes de haut niveau Terme privilégié	Varénicline 0,5 mg, 2 f.p.j. N = 129	Varénicline 1 mg, 2 f.p.j. N = 821	Placebo N = 805
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
Signes et symptômes gastro-intestinaux			
Nausées	16	30	10
Douleur abdominale*	5	7	5
Flatulence	9	6	3
Dyspepsie	5	5	3

ORGANE OU SYSTÈME Regroupement de termes de haut niveau Terme privilégié	Varénicline 0,5 mg, 2 f.p.j. N = 129	Varénicline 1 mg, 2 f.p.j. N = 821	Placebo N = 805
Vomissements	1	5	2
Motilité gastro-intestinale/défécation			
Constipation	5	8	3
Reflux gastro-œsophagien	1	1	0
Glandes salivaires			
Sécheresse buccale	4	6	4
TROUBLES PSYCHIATRIQUES			
Troubles du sommeil			
Insomnie**	19	18	13
Rêves anormaux	9	13	5
Troubles du sommeil	2	5	3
Cauchemars	2	1	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX			
Céphalées			
Céphalées	19	15	13
Troubles neurologiques non classifiés ailleurs			
Dysgueusie	8	5	4
Somnolence	3	3	2
Léthargie	2	1	0
TROUBLES GÉNÉRAUX			
Troubles généraux non classifiés ailleurs			
Fatigue/malaise/asthénie	4	7	6
TROUBLES RESPIRATOIRES/ THORACIQUES/MÉDIASTINAUX			
Troubles respiratoires non classifiés ailleurs			
Rhinorrhée	0	1	0
Dyspnée	2	1	1
Troubles des voies respiratoires supérieures	7	5	4
PEAU ET TISSU SOUS-CUTANÉ			
Affections épidermiques et dermiques			
Éruption cutanée	1	3	2
Prurit	0	1	1
MÉTABOLISME ET NUTRITION			
Appétit et troubles nutritionnels en général	4	3	2
Augmentation de l'appétit			
Diminution de l'appétit/anorexie	1	2	1

* Comprend les termes privilégiés *douleur abdominale, douleur dans la partie supérieure (ou inférieure) de l'abdomen, gêne, sensibilité et/ou distension abdominale* ainsi que *malaise gastrique*.

** Comprend les termes privilégiés *insomnie, insomnie d'endormissement ou de maintien et réveil matinal précoce*.

Le réglage initial de la posologie a eu comme effet bénéfique de réduire la fréquence des nausées.

Un traitement additionnel de 12 semaines par la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j., a été bien toléré par les patients qui avaient déjà suivi un traitement de 12 semaines et avaient cessé de fumer. Des effets indésirables ont incité 1,7 % des patients sous varénicline et 1,3 % des patients sous placebo à abandonner le traitement.

Étude d'innocuité : essai à double insu d'une durée de 1 an

Au cours d'un essai de 52 semaines ayant porté sur l'administration de varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j. (251 sujets affectés au hasard au groupe varénicline et 126, au groupe placebo), le tableau général et la fréquence des effets indésirables cadraient avec le **tableau 1**, sauf en ce qui concerne les manifestations suivantes, qui ont été observées plus souvent avec la varénicline qu'avec le placebo, compte tenu d'une exposition de 12 semaines au médicament : nausées (40 % p/r à 8 %); termes regroupés sous douleur abdominale (17 % p/r à 3 %) et élévation de la tension artérielle (11 % p/r à 6 %). Peu de ces manifestations ont été considérées comme graves.

Effets neuropsychiatriques signalés dans les études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire sur la varénicline

Méta-analyse d'essais utilisant l'échelle C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*)

Une méta-analyse de 5 essais comparatifs avec placebo à répartition aléatoire et à double insu auxquels ont participé 1 907 patients (1 130 dans le groupe varénicline et 777 dans le groupe placebo) a été effectuée afin d'évaluer les idées et les comportements suicidaires au moyen de l'échelle C-SSRS. Cette méta-analyse comprenait un essai (N = 127) chez des patients ayant des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif et un autre essai (N = 525) chez des patients ayant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence des idées et/ou des comportements suicidaires chez les patients prenant la varénicline comparativement aux patients prenant le placebo, avec un rapport des risques (RR) de 0,79 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,46-1,36), comme le montre le **tableau 2**. Parmi les 55 patients ayant signalé des idées ou des comportements suicidaires, 48 patients (24 sous varénicline, 24 sous placebo) faisaient partie des deux essais portant sur des patients ayant des antécédents de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de dépression (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). Peu de patients ont signalé ces manifestations dans les trois autres essais (4 sous varénicline, 3 sous placebo).

Tableau 2 – Nombre de patients et rapport des risques quant aux idées et/ou aux comportements suicidaires signalés à l'échelle C-SSRS d'après une méta-analyse de 5 essais cliniques comparant la varénicline à un placebo

	Varénicline (N = 1 130)	Placebo (N = 777)
Patients ayant des idées et/ou des comportements suicidaires* (n [%])**	28 (2,5)	27 (3,5)
Années-patients d'exposition	325	217
Rapport des risques [#] (RR; IC à 95 %)		0,79 (0,46-1,36)

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

** Patients ayant signalé une manifestation jusqu'à 30 jours après la fin du traitement; pourcentages non pondérés

[#] RR des taux d'incidence par 100 années-patients

Données groupées de dix essais sur la cessation du tabagisme

Le **tableau 3** présente la fréquence des effets indésirables neuropsychiatriques liés au traitement, toutes causes confondues, pour la varénicline, comparativement au placebo ($\geq 0,2$ % de plus que pour le placebo) chez des fumeurs adultes; résumé de toutes les manifestations survenues au cours des dix études à double insu avec comparaison à un placebo et répartition aléatoire sur la varénicline qui étaient achevées au 31 décembre 2008, indépendamment de la dose administrée ou de la durée du traitement. On trouve à la section **ESSAIS CLINIQUES** la description de quatre de ces études. On n'a signalé aucun suicide ni aucun cas de comportements autodestructeurs (idées suicidaires et tentatives de suicide) dans le groupe varénicline contre deux dans le groupe placebo (0,1 %).

Tableau 3 – Effets indésirables neuropsychiatriques (%; toutes causes confondues) survenus au cours de dix essais cliniques de phase II, III ou IV terminés, comparatifs contre placebo ($\geq 0,2$ % de plus que pour le placebo)

Effets indésirables neuropsychiatriques	Varénicline (n = 3 091)	Placebo (n = 2 005)
	% (n)	% (n)
Troubles psychiatriques*		
<u>Troubles de l'humeur et humeur dépressive</u>	2,8 (88)	1,9 (38)
Dépression	1,6 (51)	1,2 (24)
Humeur dépressive	1,0 (32)	0,6 (12)
<u>Troubles de la pensée et de la perception</u>	0,4 (13)	0,1 (2)
Anomalie de la pensée	0,2 (7)	-- (1)
<u>Troubles de l'humeur non classifiés ailleurs</u>	2,4 (73)	1,5 (30)
Labilité affective	0,6 (20)	0,3 (6)
Sauts d'humeur	0,3 (10)	0,1 (2)
Apathie	0,2 (5)	-- (1)

Tableau 3 – Effets indésirables neuropsychiatriques (%; toutes causes confondues) survenus au cours de dix essais cliniques de phase II, III ou IV terminés, comparatifs contre placebo (≥ 0,2 % de plus que pour le placebo)

Effets indésirables neuropsychiatriques	Varénicline (n = 3 091)	Placebo (n = 2 005)
	% (n)	% (n)
<u>Troubles psychiatriques non classifiés ailleurs</u>	0,5 (16)	0,3 (6)
<u>Troubles du sommeil</u>	25,1 (776)	14,5 (291)
Insomnie	13,9 (431)	9,5 (191)
Rêves anormaux	9,9 (305)	3,6 (73)
Troubles du sommeil	3,1 (97)	1,7 (35)
Insomnie de maintien	1,1 (35)	0,3 (7)
Insomnie d'endormissement	1,0 (30)	0,6 (12)
Cauchemars	0,5 (17)	0,3 (7)
Réveil matinal précoce	0,4 (13)	0,1 (3)
<u>Troubles du système nerveux**</u>		
<u>Altération mentale</u>	4,0 (124)	3,6 (73)
Perturbation de l'attention	3,4 (104)	3,1 (63)
Amnésie	0,3 (9)	0,1 (2)
<u>Troubles neurologiques non classifiés ailleurs</u>	16,4 (507)	13,0 (260)
Dysgueusie	6,2 (193)	3,2 (64)
Somnolence	3,4 (105)	2,4 (49)
Léthargie	0,8 (25)	0,4 (8)

Terminologie du MedDRA, version 11; comprend les données recueillies dans les 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament.

Nombre (%) de sujets ayant présenté des effets indésirables en fonction des critères suivants :

* **Classe des troubles psychiatriques : Regroupements de termes de haut niveau** et termes privilégiés connexes signalés à une fréquence dépassant d'au moins 0,2 % celle associée au placebo.

** **Classe des troubles du système nerveux : Regroupements de termes de haut niveau sélectionnés** et termes privilégiés connexes signalés à une fréquence dépassant d'au moins 0,2 % celle associée au placebo.

Données provenant d'un essai de phase II évaluant deux doses de varénicline

Le **tableau 4** présente les données d'un essai de phase II, de 12 semaines, ayant porté sur les deux doses efficaces de varénicline : 0,5 mg 2 f.p.j. et 1,0 mg 2 f.p.j. (voir **ESSAIS CLINIQUES**, Étude n° 1).

Tableau 4 – Effets indésirables neuropsychiatriques (%; toutes causes confondues) survenus au cours d’une étude de phase II sur la réponse en fonction de la dose administrée, soit 0,5 mg 2 f.p.j. ou 1,0 mg 2 f.p.j. (fréquence supérieure de 1 % ou plus à celle observée dans le groupe placebo pour l’une des deux posologies)

Effets indésirables neuropsychiatriques*	0,5 mg 2 f.p.j. (n = 253)	1,0 mg 2 f.p.j. (n = 253)	Placebo (n = 121)
	% (n)	% (n)	% (n)
Ensemble des troubles psychiatriques			
<u>Troubles de l’humeur et humeur dépressive</u>	4,3 (11)	3,2 (8)	3,3 (4)
Humeur dépressive	1,2 (3)	0,8 (2)	-- (0)
<u>Troubles de la pensée et de la perception</u>	1,2 (3)	0,8 (2)	-- (0)
Anomalie de la pensée	1,2 (3)	-- (0)	-- (0)
<u>Troubles de l’humeur non classifiés ailleurs</u>	2,8 (7)	3,6 (9)	3,3 (4)
Labilité affective	0,8 (2)	2,0 (5)	0,8 (1)
<u>Dysfonction sexuelle et troubles de l’identité sexuelle</u>	0,4 (1)	1,6 (4)	-- (0)
Baisse de la libido	-- (0)	1,6 (4)	-- (0)
<u>Troubles du sommeil</u>	34,4 (87)	36,4 (92)	15,7 (19)
Insomnie	20,6 (52)	22,9 (58)	9,9 (12)
Rêves anormaux	12,6 (32)	18,2 (46)	4,1 (5)
Troubles du sommeil	2,4 (6)	4,0 (10)	0,8 (1)
Insomnie d’endormissement	3,2 (8)	1,2 (3)	1,7 (2)
Réveil matinal précoce	1,2 (3)	0,8 (2)	-- (0)
<u>Troubles du système nerveux**</u>			
<u>Altération mentale</u>	6,3 (16)	9,9 (25)	4,1 (5)
Perturbation de l’attention	5,9 (15)	7,9 (20)	4,1 (5)
Amnésie	-- (0)	1,2 (3)	-- (0)
<u>Troubles neurologiques non classifiés ailleurs</u>	22,9 (58)	24,9 (63)	14,0 (17)
Dysgueusie	11,9 (30)	12,6 (32)	4,1 (5)
Somnolence	3,6 (9)	7,1 (18)	1,7 (2)
Léthargie	1,2 (3)	2,8 (7)	-- (0)
Hypoesthésie	0,4 (1)	1,2 (3)	-- (0)

Terminologie du MedDRA, version 11; comprend les données recueillies dans les 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament.

Nombre (%) de sujets ayant présenté des effets indésirables en fonction des critères suivants :

* **Classe des troubles psychiatriques : Regroupements de termes de haut niveau** et termes privilégiés connexes signalés à une fréquence dépassant d'au moins 1 % celle associée au placebo.

** **Classe des troubles du système nerveux : Regroupements de termes de haut niveau** sélectionnés et termes privilégiés connexes signalés à une fréquence dépassant d'au moins 1 % celle associée au placebo.

Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables du médicament indiqués ci-dessous se fondent sur une évaluation des données recueillies dans le cadre des études de phase II et de phase III réalisées avant la commercialisation de la varénicline, puis actualisées d'après l'information provenant d'une base de données émanant de 18 études contre placebo portant sur l'abandon du tabac et menées auprès d'environ 5 000 patients traités par la varénicline, avant et après la commercialisation du produit. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà dans le **tableau 1**, ceux qui sont trop généraux pour avoir une valeur informative et ceux qu'on ne peut raisonnablement lier à l'emploi du médicament. Dans certains cas, divers termes ont été regroupés pour en faciliter la compréhension. Il importe de souligner que même si les effets indésirables rapportés sont survenus pendant le traitement par la varénicline, cette dernière n'était pas nécessairement en cause.

Les effets indésirables sont classés par appareil, système ou organe, selon la version 16 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Les évaluations quantitatives des fréquences sont de valeur limitée, en raison de la variabilité des déclarations d'effets indésirables et de la terminologie servant à décrire ces effets. Les effets indésirables sont encore une fois répertoriés par système ou par organe et présentés par ordre décroissant de fréquence : très fréquents (survenus chez au moins 1 patient sur 10), fréquents (survenus chez au moins 1 patient sur 100), peu fréquents (survenus chez moins de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000) et rares (survenus chez moins de 1 patient sur 1 000).

Anomalies des épreuves de laboratoire : Fréquents : perturbation du bilan hépatique, hausse du taux d'alanine aminotransférase. **Rares** : augmentation des enzymes musculaires, anomalie du sperme, augmentation de la protéine C-réactive, diminution de la calcémie, résultats anormaux des analyses d'urine.

Infections et infestations : Très fréquent : rhinopharyngite. **Fréquents** : bronchite, sinusite. **Peu fréquents** : mycose, gingivite, infection virale, abcès dentaire, infection urinaire.

Troubles cardiaques : Peu fréquents : angine de poitrine, anomalie de l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie. **Rares** : arythmie, fibrillation auriculaire, bradycardie, flutter, maladie coronarienne, cœur pulmonaire, syndrome coronarien aigu, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiographie, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiographie, extrasystoles ventriculaires.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquents : acouphène, vertige. **Rares** : surdité, maladie de Ménière.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquent* : éruption cutanée. *Peu fréquents* : acné, sécheresse de la peau, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, urticaire. *Rares* : dermatite, réaction de photosensibilité, psoriasis.

Troubles des organes de reproduction et du sein : *Fréquent* : troubles menstruels. *Peu fréquents* : dysfonction érectile, ménorragie. *Rares* : dysfonction sexuelle, leucorrhée.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : *Peu fréquents* : anémie, adénopathie. *Rares* : leucocytose, diminution du nombre de plaquettes, thrombopénie, splénomégalie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Fréquent* : gain de poids. *Peu fréquents* : diabète, hypoglycémie. *Rares* : hyperkaliémie, hyperlipidémie, hypokaliémie, polydipsie.

Troubles du système nerveux : *Fréquents* : perturbation de l'attention, étourdissements, somnolence. *Peu fréquents* : amnésie, convulsions, hypoesthésie, migraine, parosmie, syncope, tremblements. *Rares* : trouble de l'équilibre, accident vasculaire cérébral, troubles du rythme circadien, troubles de la coordination, dysarthrie, hypertonie, hypoguesie, altération mentale, sclérose en plaques, paralysie faciale, nystagmus, hyperactivité psychomotrice, altération des aptitudes psychomotrices, syndrome des jambes sans repos, perturbation sensorielle, accident ischémique transitoire, anomalie du champ visuel.

Troubles endocriniens : *Peu fréquent* : troubles de la glande thyroïde.

Troubles gastro-intestinaux : *Fréquents* : diarrhée, maux de dents. *Peu fréquents* : modification du transit intestinal, stomatite aphteuse, douleur gingivale, dysphagie, éructation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématochézie, ulcération de la bouche. *Rares* : fèces anormales, entérocolite, œsophagite, ulcère gastrique, hématomèse, occlusion intestinale, pancréatite aiguë, langue chargée.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : *Fréquents* : douleur thoracique, irritabilité. *Peu fréquents* : gêne thoracique, frissons, œdème, affection pseudogrippale, fièvre, soif. *Rares* : kyste, sensation de froid.

Troubles hépatobiliaires : *Rares* : troubles de la vésicule biliaire, aggravation d'une hépatite auto-immune.

Troubles immunitaires : *Peu fréquent* : hypersensibilité. *Rare* : hypersensibilité au médicament.

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : *Fréquents* : arthralgie, dorsalgie, myalgie. *Peu fréquents* : arthrite, douleur thoracique de nature musculosquelettique, crampes musculaires, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires. *Rares* : costochondrite, raideur articulaire, myosite, ostéoporose.

Troubles oculaires : *Peu fréquents* : conjonctivite, irritation oculaire, vision brouillée, déficience visuelle, douleur oculaire. *Rares* : cécité nocturne acquise, cécité passagère, cataracte

sous-capsulaire, sécheresse oculaire, mydriase, myopie, larmoiement accru, troubles oculaires vasculaires, photophobie, décoloration sclérale, scotome, corps flottants du vitré.

Troubles psychiatriques : *Fréquents* : agitation, anxiété, dépression. *Peu fréquents* : agressivité, dissociation, baisse de la libido, augmentation de la libido, sautes d'humeur, crise de panique, agitation, idées suicidaires, anomalie de la pensée. *Rares* : bradyphrénie, désorientation, dysphorie, troubles émotionnels, euphorie, hallucinations, troubles psychotiques, tentative de suicide.

Troubles rénaux et urinaires : *Peu fréquents* : nycturie, pollakiurie, anomalie des urines. *Rares* : glycosurie, lithiase rénale, polyurie, insuffisance rénale aiguë, syndrome urétral, rétention urinaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : *Fréquents* : toux, troubles respiratoires. *Peu fréquents* : asthme, dysphonie, épistaxis, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, rhinorrhée, syndrome d'écoulement postnasal, inflammation des voies respiratoires supérieures. *Rares* : douleur laryngée, pleurésie, embolie pulmonaire, ronflements.

Troubles vasculaires : *Fréquent* : hypertension. *Peu fréquents* : hausse de la tension artérielle, bouffées de chaleur, hypotension. *Rares* : ischémie périphérique, thrombose.

Essais cliniques menés chez des populations particulières

Effets indésirables chez les adolescents : (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants**).

Manifestations cardiovasculaires dans les études cliniques sur la varénicline

Selon les données groupées de 14 études comparatives à double insu avec placebo et répartition aléatoire menées à terme sur la désaccoutumance au tabac (à l'exception de l'étude sur des patients atteints de MCV stable), le taux de manifestations indésirables rapportées en cours de traitement relativement à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral était de 8 sur 3 317 (0,24 %) parmi les patients ayant reçu la varénicline (> 1 mg), comparativement à 4 sur 2 542 (0,16 %) parmi les patients ayant reçu un placebo.

Étude chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire

Une étude comparative à double insu avec placebo et répartition aléatoire a permis d'évaluer la varénicline chez 703 sujets âgés de 35 à 75 ans qui présentaient une MCV stable documentée (autre que l'hypertension ou en sus de cette dernière) dont le diagnostic remontait à plus de 2 mois. Ces patients ont reçu la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j., ou un placebo pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 40 semaines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cardiovasculaires**).

Les manifestations cardiovasculaires observées dans cette étude se répartissaient en deux groupes qui se recoupaient partiellement, soit :

- i) les manifestations survenues en cours de traitement et rapportées suivant la méthode standard pendant le traitement (y compris la période de 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament); et
- ii) les manifestations cardiovasculaires graves prédéfinies, confirmées à l'insu par un comité indépendant et recensées tout au long des 52 semaines de l'étude (c'est-à-dire pendant le traitement [et les 30 jours subséquents] et la période de suivi).

L'étude était dotée de la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement (c'est-à-dire les taux d'abandon), mais pas les différences entre la varénicline et le placebo quant à la survenue de manifestations cardiovasculaires graves.

Les manifestations cardiovasculaires signalées dans les deux groupes ont été plus nombreuses que dans les autres études, ce qui était prévisible étant donné les troubles sous-jacents que présentait la population à l'étude.

Le **tableau 5** dresse la liste des manifestations cardiovasculaires survenues pendant le traitement ou dans les 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose, et ce, chez au moins trois sujets dans l'un ou l'autre des groupes.

Tableau 5 – Manifestations cardiovasculaires survenues pendant le traitement ou dans les 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose, et ce, chez au moins trois sujets dans l'un ou l'autre des groupes

Manifestations cardiovasculaires	Varénicline (n = 353)	Placebo (n = 350)
	n (%)	n (%)
Angine de poitrine	13 (3,7)	7 (2,0)
Douleur thoracique	9 (2,5)	8 (2,3)
Œdème périphérique	7 (2,0)	4 (1,1)
Artériosclérose	3 (0,8)	0 (0)
Hypertension	5 (1,4)	9 (2,6)
Palpitations	2 (0,6)	4 (1,1)

Le **tableau 6** présente les manifestations cardiovasculaires graves confirmées.

Les patients ne sont comptés qu'une seule fois par ligne et par phase d'étude.

Comme l'indique le **tableau 6**, les manifestations cardiovasculaires graves signalées plus fréquemment avec la varénicline qu'avec le placebo (différence de plus de 2 sujets) ont été les suivantes : infarctus du myocarde (IM) non mortel (4 p/r à 1 pendant la phase de traitement) et besoin d'une revascularisation coronarienne (7 p/r à 2 pendant la phase consécutive au traitement). Dans certains cas, la revascularisation coronarienne a été pratiquée dans le cadre de la prise en charge d'un IM non mortel ou en marge d'une hospitalisation pour cause d'angine.

Tableau 6 – Sommaire des manifestations cardiovasculaires confirmées (y compris les cas de mortalité d'origine cardiovasculaire) au cours des 52 semaines de l'étude

	Varénicline n = 353			Placebo n = 350		
	Phase de traitement	Phase de suivi consécutive au traitement	Durée totale de l'étude (52 sem.)	Phase de traitement	Phase de suivi consécutive au traitement	Durée totale de l'étude (52 sem.)
	Nombre (%) de sujets victimes de manifestations cardiovasculaires					
Sujets victimes d'au moins 1 manifestation CV (y compris la mort)	10 (2,8)	16 (4,5)	25 (7,1)	9 (2,6)	11 (3,1)	20 (5,7)
Types de manifestations CV						
Infarctus du myocarde non mortel	4 (1,1)	3 (0,8) ^a	7 (2,0)	1 (0,3)	2 (0,6) ^b	3 (0,9)
Besoin d'une revascularisation coronarienne	1 (0,3)	7 (2,0) ^a	8 (2,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,9)
Hospitalisation pour cause d'angine	2 (0,6)	6 (1,7)	8 (2,3)	4 (1,1)	4 (1,1) ^a	8 (2,3)
Hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)	2 (0,6)
AVC non mortel	2 (0,6)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Accident ischémique transitoire	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)
Angiopathie périphérique diagnostiquée durant l'étude ou admission à l'hôpital pour une intervention visant à traiter l'angiopathie périphérique	1 (0,3)	5 (1,4)	5 (1,4)	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,9)
Mort d'origine CV	0 (0)	1 (0,3) ^a	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire

^a Une des manifestations est survenue au cours de la phase consécutive au traitement, alors que le sujet prenait la varénicline d'une façon qui allait à l'encontre du protocole de l'étude ou

^b la varénicline et une autre aide antitabagique.

La varénicline n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire instable ou victimes de manifestations cardiovasculaires au cours des deux mois précédant la sélection (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cardiovasculaires, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Étude sur l'innocuité cardiovasculaire menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques

L'innocuité cardiovasculaire (CV) de la varénicline a été évaluée dans le cadre de l'étude sur l'innocuité cardiovasculaire, menée auprès de sujets qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques. Les patients (N = 8 058), qui étaient âgés de 18 à 75 ans et qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour, ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1:1 entre les groupes suivants : varénicline à 1 mg, 2 f.p.j., bupropion à libération prolongée à 150 mg, 2 f.p.j., traitement de remplacement de la nicotine (TRN) sous forme de timbre à 21 mg/j (dose réduite graduellement) ou placebo, pour un traitement de 12 semaines. Ils ont ensuite fait l'objet d'un suivi pendant 12 autres semaines, suivi qui pouvait se poursuivre jusqu'à 52 semaines. De tous les sujets traités, 1 749 (21,7 %) avaient un risque CV intermédiaire et 644 (8,0 %), un risque CV élevé, selon le score de Framingham.

Par « manifestation cardiovasculaire grave », on entendait la mort d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel ou l'accident vasculaire cérébral non mortel survenant pendant le traitement.

Les décès et les manifestations cardiovasculaires ont été confirmés à l'insu par un comité indépendant. L'étude ne possédait pas la puissance nécessaire pour relever les différences entre la varénicline et le placebo quant au temps écoulé avant la survenue d'une manifestation cardiovasculaire grave.

Le tableau suivant présente la fréquence des manifestations cardiovasculaires graves (MCVG) survenues dans chacun des groupes durant le traitement, ainsi que les fréquences cumulatives relevées au cours du traitement et des 30 jours suivants, et au cours de la période d'étude totale.

	Varénicline N = 2 016	Bupropion N = 2 006	TRN N = 2 022	Placebo N = 2 014
<i>Pendant le traitement</i>				
MCVG, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Traitement et 30 jours suivants				
MCVG, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Période d'étude totale				
MCVG, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)

Comme le nombre global de manifestations a été relativement faible et que l'étude ne possédait pas la puissance nécessaire pour relever les différences entre la varénicline et le placebo, la possibilité que la varénicline accroisse le risque de manifestation indésirable CV ne peut être complètement écartée.

Données recueillies après la commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'homologation de la varénicline. Comme ils ont été signalés volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut en estimer la fréquence avec précision ni déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament.

Symptômes psychiatriques

Des cas d'humeur dépressive, d'agitation, d'agressivité, d'hostilité, d'anxiété, de changement de comportement ou de la pensée, de manie, de psychose, d'hallucinations, de paranoïa, de délire, d'idées de meurtre, de sautes d'humeur, d'idées suicidaires et de suicide ont été signalés chez des patients qui ont tenté de cesser de fumer pendant la prise de varénicline (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes psychiatriques observés chez des patients qui avaient ou non des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants**). Dans la plupart des cas avec données à l'appui, on mentionnait la présence de facteurs ayant pu contribuer à ces manifestations, notamment des antécédents d'affections psychiatriques ou la prise simultanée de médicaments pour le traitement de troubles psychiatriques. L'information reçue ne précisait généralement pas l'usage du tabac fait par le patient au moment de la survenue de la manifestation. Il faut informer les patients que la consommation d'alcool peut accroître le risque de manifestations indésirables psychiatriques. L'arrêt du tabac, avec ou sans l'aide d'un traitement, donne lieu à des symptômes de sevrage et peut exacerber une maladie mentale sous-jacente. On ne connaît pas le rôle de la varénicline dans la survenue de ces troubles (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes psychiatriques observés chez des patients qui avaient ou non des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants**).

Réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées graves

On a également signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des cas d'œdème angioneurotique, ainsi que de rares cas de réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe, chez des patients traités par la varénicline (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème angioneurotique et hypersensibilité et Réactions cutanées graves**).

Infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux (AVC)

On a signalé des cas d'infarctus du myocarde et d'AVC, ischémiques ou hémorragiques, chez des patients qui utilisaient la varénicline. La plupart des cas sont survenus chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque d'une telle affection. Bien que le tabagisme représente un facteur de risque d'infarctus du myocarde et d'AVC, la chronologie des événements n'a pas permis d'écarter la possibilité que la varénicline ait contribué à ces manifestations.

Hyperglycémie et diabète

L'abandon du tabac, avec ou sans traitement, peut entraîner une maîtrise insatisfaisante de la glycémie. On a signalé des cas d'hyperglycémie chez des patients traités par la varénicline. Si, dans la majorité des cas, le déséquilibre glycémique était observé chez des patients diabétiques

(voir **Populations particulières, Patients atteints de diabète**), des cas de diabète d'installation récente ont aussi été signalés chez des patients sans antécédents de diabète et de prédiabète.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

D'après les caractéristiques pharmacocinétiques de la varénicline et l'expérience clinique dont on dispose jusqu'à maintenant, il semble peu probable que la varénicline provoque des interactions médicamenteuses d'importance clinique ou qu'elle y soit sujette.

Des études ont été menées sur les interactions entre la varénicline et les agents suivants : cimétidine, metformine, digoxine, warfarine, nicotine transdermique et bupropion.

Aucune interaction d'importance clinique n'a été observée sur le plan pharmacocinétique, si ce n'est un risque d'interaction avec la cimétidine dans les cas d'atteinte rénale grave (voir le paragraphe intitulé *Cimétidine*, ci-après).

Médicaments éliminés par les isoenzymes du cytochrome P450 ou agissant sur celles-ci

Les études in vitro montrent que la varénicline n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450 ($CI_{50} > 6\ 400$ ng/mL) suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5. Par ailleurs, la varénicline n'a pas stimulé l'activité des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 sur des hépatocytes humains in vitro.

Par conséquent, il est peu probable que la varénicline modifie les paramètres pharmacocinétiques des composés essentiellement métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450.

Puisque la biotransformation de la varénicline contribue en outre à moins de 10 % de sa clairance, il est peu probable que les principes actifs reconnus pour avoir un effet sur le système enzymatique du cytochrome P450 modifient les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Un réglage posologique de la APO-VARENICLINE n'est donc pas nécessaire en principe.

Médicaments éliminés par sécrétion rénale ou agissant sur celle-ci

D'après les essais in vitro, la varénicline n'inhibe pas les protéines de transport rénal humaines aux concentrations thérapeutiques. Elle risque donc peu d'affecter les médicaments éliminés par sécrétion rénale (p. ex., la metformine – voir ci-dessous).

Les essais in vitro ont démontré que le transporteur de cations organiques OCT2 humain assure la médiation de la sécrétion rénale active de la varénicline. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'OCT2 ne commande pas de régler la dose de varénicline, puisqu'on s'attend à ce que l'exposition systémique à ce médicament n'augmente de façon importante sur le plan clinique que dans les cas d'atteinte rénale grave (voir les paragraphes intitulés *Cimétidine* et *Autres inhibiteurs de l'OCT2 humain*, ci-après).

Interactions médicament-médicament

Alcool

Il faut informer les patients que la consommation d'alcool peut accroître le risque de manifestations indésirables psychiatriques durant le traitement par APO-VARENICLINE (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**, **Symptômes psychiatriques observés chez des patients qui avaient ou non des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants**; voir aussi **Renseignements à communiquer aux patients**).

Les études sur les interactions médicamenteuses se sont limitées à environ 2 semaines chez de jeunes volontaires adultes sains qui fumaient.

Dose unique pour un des deux médicaments

Cimétidine : L'administration conjointe de varénicline (dose unique de 2 mg) et de cimétidine, un inhibiteur de l'OCT2 (300 mg, 4 f.p.j., à l'état d'équilibre), chez 12 fumeurs a augmenté de 29 % (IC à 90 % : 21,5 % – 36,9 %) l'exposition systémique à la varénicline en raison d'une diminution de la clairance rénale de cette dernière. Aucun réglage posologique n'est cependant recommandé en cas d'administration concomitante de cimétidine chez des sujets dont la fonction rénale est normale ou encore légèrement ou modérément atteinte. En revanche, il convient d'éviter l'association cimétidine-varénicline chez les patients dont l'atteinte rénale est grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose recommandée et réglage posologique**, **Populations particulières, Patients dont la fonction rénale est altérée**).

Autres inhibiteurs de l'OCT2 humain : Les autres inhibiteurs de l'OCT2 humain n'ont pas précisément fait l'objet d'études. On sait que la cimétidine interagit davantage in vivo avec les composés éliminés par voie rénale que d'autres inhibiteurs de l'OCT2 humain. Par conséquent, l'administration conjointe de varénicline avec ces agents ne commande pas en principe de réglage posologique chez les patients dont la fonction rénale est normale ou modérément atteinte. Il faut toutefois éviter l'emploi concomitant de varénicline et d'autres inhibiteurs de l'OCT2 humain tels que le triméthoprime, la ranitidine et la lévofloxacine chez les patients qui présentent une atteinte rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose recommandée et réglage posologique**, **Populations particulières, Patients dont la fonction rénale est altérée**).

Administration conjointe d'autres médicaments éliminés par l'intermédiaire de l'OCT2 : Étant donné que la varénicline n'interagit pas avec la metformine, il est peu probable qu'elle interagisse avec d'autres médicaments cationiques éliminés par l'intermédiaire de l'OCT2.

Warfarine : La varénicline (1 mg, 2 f.p.j., à l'état d'équilibre) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 25 mg de (R-, S-) warfarine chez 24 fumeurs. La varénicline n'a pas affecté le temps de prothrombine. La désaccoutumance au tabac peut, en soi, entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la warfarine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Doses multiples pour les deux médicaments

Metformine : L'administration concomitante de varénicline (1 mg, 2 f.p.j.) et de metformine (500 mg, 2 f.p.j.) chez 30 fumeurs n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la metformine, un substrat de l'OCT2, et la metformine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline à l'état d'équilibre.

Digoxine : La varénicline (1 mg, 2 f.p.j.) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine administrée à raison de 0,25 mg/jour chez 18 fumeurs. Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la varénicline sont demeurés inchangés après l'administration concomitante de digoxine.

Emploi en association avec d'autres traitements antitabagiques

Aucune étude n'a porté sur l'innocuité et l'efficacité de la varénicline en association avec d'autres traitements antitabagiques tels que le bupropion ou un traitement de remplacement de la nicotine.

Bupropion : Après administration concomitante à 46 fumeurs, la varénicline (1 mg, 2 f.p.j.) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du bupropion (150 mg, 2 f.p.j.), et ses paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre sont demeurés inchangés.

Traitement de remplacement de la nicotine (TRN) : Lorsque la varénicline (1 mg, 2 f.p.j.) et un TRN (transdermique, 21 mg/jour) ont été administrés conjointement à 24 fumeurs pendant 12 jours, on a observé une baisse statistiquement significative de la tension artérielle systolique moyenne (2,6 mm Hg en moyenne) mesurée le dernier jour de l'étude. Durant cette étude, la fréquence des nausées, des céphalées, des vomissements, des étourdissements, de la dyspepsie et de la fatigue a été plus élevée avec l'association varénicline-TRN qu'avec le TRN seul. Étant donné que la varénicline exerce une activité agoniste partielle sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques, on ne s'attend pas que son administration conjointement avec un TRN soit plus bénéfique qu'en monothérapie, même qu'elle pourrait accroître les effets indésirables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité orale de la varénicline n'est pas affectée par les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Il n'y a pas d'interaction connue entre la varénicline et les herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La varénicline ne provoque pas d'interactions connues avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les traitements antitabagiques ont plus de chances de réussir chez les patients motivés à cesser de fumer qui bénéficient également de counselling et de soutien. Lors des essais cliniques ayant

appuyé la commercialisation du produit, la varénieline était utilisée en association avec un programme de counselling. Les médecins doivent passer en revue le plan d'action dont s'est doté le patient pour arrêter de fumer et dans lequel s'inscrit le traitement par APO-VARENICLINE.

La plupart des données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité portent sur la dose de 1,0 mg administrée 2 f.p.j. (voir **ESSAIS CLINIQUES**). On possède peu d'expérience clinique de l'administration de doses supérieures à la dose maximale recommandée de 1,0 mg, 2 f.p.j.

On dispose de peu de données comparant les différentes doses. Dans un essai clinique avec répartition aléatoire ayant porté sur les doses de 1,0 mg et de 0,5 mg administrées 2 f.p.j., conçu pour comparer chacune des doses à un placebo, mais non pour comparer les doses entre elles, les taux d'abandon associés respectivement à la dose de 1,0 mg 2 f.p.j. (n = 253), à la dose de 0,5 mg 2 f.p.j. (n = 253) et au placebo (n = 121) ont été les suivants :

- de la 9^e à la 12^e semaine – 51 %, 45 % et 12 %; et
- de la 9^e à la 52^e semaine – 23 %, 19 % et 4 %.

Pour en savoir plus sur cette étude, veuillez vous reporter à la section **ESSAIS CLINIQUES**, Étude n° 1.

D'après le peu de données dont on dispose, on ne peut conclure qu'il existe une différence entre les deux doses quant à la fréquence des manifestations neuropsychiatriques graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets neuropsychiatriques signalés dans les études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire sur la varénieline**).

On doit prendre APO-VARENICLINE après un repas, avec un grand verre d'eau.

Patients qui présentent une atteinte rénale grave

La dose maximale qui est recommandée chez cette population de patients est de 0,5 mg 2 f.p.j. (voir **Populations particulières, *Patients dont la fonction rénale est altérée***, ci-après).

Dose recommandée et réglage posologique

Adultes

Fixer une date d'abandon

Avec APO-VARENICLINE, le patient a trois possibilités pour fixer sa date d'abandon du tabac :

- **Date d'abandon fixe** : Le patient se fixe une date et commence à prendre APO-VARENICLINE de 1 à 2 semaines avant la date en question (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Ou

- **Date d'abandon souple** : Le patient amorce son traitement par APO-VARENICLINE, puis cesse de fumer de 8 à 35 jours plus tard (c'est-à-dire entre la 2^e et la 5^e semaine de traitement) (voir **MODE D'ACTION ET**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Souplesse quant à la date d'abandon).

Ou

- **Abandon graduel** : Le patient commence à prendre APO-VARENICLINE en ayant pour objectif de cesser de fumer à la fin des 12 semaines de traitement. Le patient doit réduire graduellement le nombre de cigarettes qu'il fume pendant les 12 premières semaines de traitement pour atteindre une réduction de 50 % ou plus à la 4^e semaine de traitement, puis de 75 % ou plus à la 8^e semaine afin d'atteindre 100 % à la 12^e semaine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Options posologiques

Après le réglage posologique d'une semaine, il existe deux schémas posologiques possibles pour APO-VARENICLINE : 0,5 mg 2 f.p.j. ou 1,0 mg 2 f.p.j.

Comme le montre le tableau ci-dessous, le schéma d'ajustement de la dose est identique jusqu'au 7^e jour; par la suite, le patient continue avec la dose de 0,5 mg 2 f.p.j. ou passe à 1,0 mg 2 f.p.j.

Jours	Schéma posologique	
	0,5 mg 2 f.p.j.	1,0 mg 2 f.p.j.
Du 1 ^{er} au 3 ^e jour	0,5 mg 1 f.p.j.	0,5 mg 1 f.p.j.
Du 4 ^e au 7 ^e jour	0,5 mg 2 f.p.j.	0,5 mg 2 f.p.j.
Du 8 ^e jour jusqu'à la fin du traitement	0,5 mg 2 f.p.j.	1,0 mg 2 f.p.j.

Le choix du schéma posologique doit reposer sur le jugement du médecin et la préférence du patient, à la suite d'une discussion avec ce dernier (voir aussi **Considérations posologiques**).

Une fois que le traitement par APO-VARENICLINE est amorcé, la posologie peut être modifiée de façon temporaire ou permanente, si le médecin ou le patient l'estiment nécessaire, en fonction de la tolérabilité et de l'efficacité du traitement.

Pour les patients ayant opté pour l'une des deux premières approches pour fixer une date d'abandon (1 à 2 semaines après avoir amorcé le traitement ou entre le 8^e et le 35^e jour du traitement), le traitement doit durer 12 semaines, au terme desquelles le patient ayant réussi à arrêter de fumer peut envisager un autre traitement de 12 semaines par APO-VARENICLINE. On ne possède pas de données sur l'efficacité d'un traitement additionnel de 12 semaines par APO-VARENICLINE chez les patients qui n'ont pas réussi à renoncer au tabac durant le traitement initial.

Les patients qui optent pour l'abandon graduel (12^e semaine) doivent être traités par APO-VARENICLINE pendant 24 semaines.

Le risque de rechute est élevé durant la période qui suit immédiatement la fin du traitement antitabagique, que celui-ci dure 12 ou 24 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES**). C'est pourquoi on peut envisager une réduction graduelle de la dose. Une telle réduction peut en outre contribuer à atténuer les symptômes de sevrage (augmentation de l'irritabilité, envie de fumer, dépression et/ou insomnie) qu'on observe chez tout au plus 3 % des patients à la fin du traitement.

Populations particulières

Patients atteints de troubles psychiatriques

Les patients qui ont des antécédents de symptômes psychiatriques et qui tentent de cesser de fumer doivent être surveillés par leur professionnel de la santé, qui cherchera à déceler une aggravation des manifestations psychiatriques ou l'apparition de nouvelles manifestations psychiatriques. Les patients qui sont atteints d'un trouble psychiatrique et qui tentent de cesser de fumer devraient être dans un état clinique stable. Il faut leur conseiller de signaler toute aggravation de leurs symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes à leur professionnel de la santé, afin que celui-ci puisse envisager de régler la dose des psychotropes qu'ils prennent et/ou celle d'APO-VARENICLINE (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints de troubles psychiatriques**).

Patients dont la fonction rénale est altérée

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 mL/min et ≤ 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min et ≤ 50 mL/min). La dose pourra être réduite chez les patients aux prises avec des effets indésirables intolérables.

Chez les patients qui présentent une atteinte rénale grave, la dose recommandée d'APO-VARENICLINE s'établit à 0,5 mg, 2 f.p.j. On doit instaurer le traitement à raison de 0,5 mg, 1 f.p.j., pendant les 3 premiers jours avant de passer à 0,5 mg, 2 f.p.j. L'emploi de la varénicline n'est cependant pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale en raison du manque d'expérience clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Dysfonctionnement rénal**).

Patients dont la fonction hépatique est altérée

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Patients atteints d'épilepsie ou de troubles gastro-intestinaux tels que le syndrome du côlon irritable, et patients sous chimiothérapie

L'emploi de la varénicline n'a pas fait l'objet d'études chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Personnes âgées

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés dont la fonction rénale est normale. On sait cependant que la varénicline est éliminée en bonne partie par les reins; par conséquent, les patients qui présentent une atteinte rénale peuvent courir un risque plus grand de réactions toxiques. Comme la fonction rénale tend à diminuer chez les sujets âgés, il faut

déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

SURDOSAGE

Symptômes

L'administration de doses de varénicline supérieures à la dose recommandée de 1 mg, 2 f.p.j., a donné lieu à une augmentation de la fréquence des nausées et des vomissements. Cette observation est conforme au tableau pharmacologique de la varénicline.

Traitement

On a démontré que la varénicline peut être éliminée par dialyse chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Dysfonctionnement rénal**). Il n'existe toutefois aucune expérience de dialyse après un surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'efficacité de la varénicline dans la désaccoutumance au tabac serait le résultat de l'activité agoniste partielle de la varénicline au niveau des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine (activité toutefois moindre que celle de la nicotine) et de sa capacité à empêcher simultanément la liaison de la nicotine avec ses récepteurs (activité antagoniste).

In vitro, la varénicline se lie avec une plus grande affinité aux récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ qu'aux autres récepteurs nicotiques courants (> 500 fois $\alpha 3\beta 4$; $> 3\ 500$ fois $\alpha 7$; $> 20\ 000$ fois $\alpha 1\beta\gamma\delta$) et aux transporteurs et récepteurs non nicotiques ($> 2\ 000$ fois).

Les études électrophysiologiques in vitro et les études neurochimiques in vivo ont montré que la varénicline agit comme un agoniste partiel sur les récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine. En l'absence de nicotine, l'activité agoniste de la varénicline est significativement moindre que celle de la nicotine, mais néanmoins suffisante pour activer le système dopaminergique mésolimbique, qu'on soupçonne être le mécanisme neuronal sous-jacent à l'effet renforçateur du tabagisme et à la sensation gratifiante qu'il produit. En présence de nicotine, à qui elle livre concurrence pour les sites de liaison des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$, la varénicline tire profit de sa plus grande affinité à l'égard de ces derniers pour empêcher la nicotine de les activer. Elle prévient du même coup la pleine stimulation du système dopaminergique mésolimbique.

La varénicline est aussi un agoniste partiel des récepteurs $\alpha 3\beta 4$, mais un agoniste vrai des récepteurs $\alpha 7$ et 5-HT₃.

La varénicline fait preuve d'une affinité modérée pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ ($K_i = 350$ nM), sur lesquels elle exerce une activité agoniste complète, quoique faible ($CE_{50} = 0,96$ μ M). Les nausées qui surviennent peu de temps après l'administration de la varénicline, au moment où les concentrations gastro-intestinales s'annoncent temporairement élevées, pourraient être imputables à l'activation de ces récepteurs périphériques, mais aussi à celle des récepteurs nicotiniques $\alpha 3\beta 4$ périphériques et/ou des récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$ centraux.

Pharmacocinétique

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) de la varénicline chez des fumeurs adultes (hommes et femmes)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^b (h)	ASC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Clairance ^c (L/h)	Volume de distribution ^c (L)
1 mg^a 2 f.p.j.	9,22 (2,05)	3,00 [1,00 – 8,00]	194 [†] (42,7)	33,0 [‡] (14,4)	10,4 (CV = 25 %)	337 (CV = 50 %)

^aD'après 3 études portant sur l'administration de doses multiples (N = 103); [†]N = 64; [‡]N = 46

^b T_{max} médian [min.-max.]

^cClairance apparente et volume de distribution central estimés à partir d'une analyse démographique des paramètres pharmacocinétiques fondée sur les données regroupées de 1 878 sujets (dont 49,2 % de femmes); valeur type (coefficient de variation [CV] interindividuel)

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de varénicline sont habituellement atteintes de 3 à 4 heures après l'administration orale. L'état d'équilibre a été atteint en 4 jours après l'administration de doses orales multiples de varénicline à des volontaires sains. La varénicline présente une pharmacocinétique linéaire après l'administration d'une dose unique (0,1 à 3 mg) ou de doses répétées (1 à 3 mg/jour). Une étude de bilan de masse a révélé que la varénicline est pratiquement tout absorbée après son administration par voie orale, et que sa biodisponibilité générale est élevée. La biodisponibilité de la varénicline par voie orale n'est pas modifiée par les aliments ni par le moment de la prise au cours de la journée.

Distribution : La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible (≤ 20 %) et indépendante aussi bien de l'âge que de la fonction rénale.

Biotransformation : Le tartrate de varénicline subit très peu de transformations métaboliques, 92 % environ de la dose administrée se retrouvant dans l'urine sous forme inchangée. Les types de métabolites (dans la circulation et l'urine) étaient semblables chez les fumeurs et les non-fumeurs. Les métabolites mineurs sont obtenus par glucuronidation (N-carbomyl), N-formylation et conjugaison avec un hexose.

Élimination : La demi-vie d'élimination du tartrate de varénicline est d'environ 24 heures. L'élimination de la varénicline se fait essentiellement par voie rénale, principalement par filtration glomérulaire et par transport tubulaire actif par l'intermédiaire du transporteur de cations organiques OCT2.

Populations particulières et états pathologiques

Les études de pharmacocinétique et les analyses démographiques des paramètres pharmacocinétiques n'ont révélé aucune modification d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du tartrate de varenicline liée à l'âge, à l'origine ethnique, au sexe, au fait de consommer ou non du tabac ou à l'utilisation concomitante d'autres médicaments.

Enfants :

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de varenicline n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Deux études de pharmacocinétique ont été menées auprès d'adolescents âgés de 12 à 17 ans (inclusivement) qui ont reçu une dose unique (n = 27) ou plusieurs doses (n = 72). Les paramètres pharmacocinétiques de la varenicline administrée à raison de 0,5 à 2 mg par jour ont été relativement proportionnels à la dose (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Enfants**).

Exposition générale à l'état d'équilibre : Lors de deux essais qui ont porté sur l'administration de plusieurs doses, on a d'abord classé les patients en fonction de leur poids (> 55 kg; ≤ 55 kg), puis on les a répartis aléatoirement dans trois groupes thérapeutiques : faible dose de varenicline, dose élevée de varenicline ou placebo selon un rapport 2:2:1. Les doses administrées étaient les suivantes :

- > 55 kg : 0,5 mg 2 f.p.j. (n = 14), 1,0 mg 2 f.p.j. (n = 14) et placebo (n = 7);
- ≤ 55 kg : 0,5 mg 1 f.p.j. (n = 15), 0,5 mg 2 f.p.j. (n = 14) et placebo (n = 8).

La durée du traitement était de 14 jours, et la dose cible était atteinte le 8^e jour dans tous les groupes. Les patients pouvaient continuer de fumer tout au long de l'étude.

Chez les adolescents de > 55 kg, l'exposition générale à l'état d'équilibre, mesurée par l'ASC₀₋₂₄, correspondait à celle observée précédemment chez l'adulte. Chez les adolescents de ≤ 55 kg, l'exposition générale à l'état d'équilibre, à la dose de 0,5 mg 2 f.p.j., était en moyenne de 40 % plus élevée que celle observée précédemment chez l'adulte.

Les effets indésirables (classés en fonction des termes privilégiés de MedDRA) signalés chez plus d'un patient sous varenicline et plus souvent que chez les patients prenant le placebo ont été : nausées (le plus fréquent), céphalées, vomissements, étourdissements, douleur pharyngolaryngée, douleur épigastrique, anorexie, flatulence, rêves anormaux, arthralgie, fatigue et somnolence. Les patients de ≤ 55 kg ont signalé plus d'effets indésirables que les patients de > 55 kg.

Les effets liés à l'humeur ont été signalés chez trois patients parmi les 57 sujets prenant la varenicline (colère, sautes d'humeur, irritabilité; aucun cas grave), mais chez aucun patient des groupes placebo.

Personnes âgées : Une étude de pharmacocinétique ayant porté sur l'administration combinée d'une dose unique et de multiples doses a révélé que les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline administrée à raison de 1 mg, 1 ou 2 f.p.j. pendant 7 jours consécutifs chez 16 fumeurs sains, hommes et femmes, âgés de 65 à 75 ans, étaient sensiblement les mêmes que chez des sujets plus jeunes.

Comme la fonction rénale tend à diminuer chez les sujets âgés, il faut déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Personnes âgées**).

Insuffisance hépatique : Compte tenu de l'absence de biotransformation hépatique significative, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ne devraient pas être affectés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, à moins que celle-ci ne s'accompagne d'une atteinte rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le risque d'interactions d'importance clinique entre la varénicline et des inhibiteurs ou des inducteurs du métabolisme demeure faible.

Dysfonctionnement rénal : Les paramètres pharmacocinétiques du tartrate de varénicline ont fait l'objet d'études chez des sujets dont la fonction rénale était normale ou légèrement, modérément ou encore gravement atteinte, de même que chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale terminale (n = 6 par groupe) soumis à une dose de 0,5 mg, 1 f.p.j., pendant 12 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline sont demeurés essentiellement inchangés chez les sujets dont l'atteinte rénale était légère (clairance de la créatinine estimée > 50 mL/min et ≤ 80 mL/min).

Les patients qui présentaient une atteinte rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min et ≤ 50 mL/min) ont vu leur exposition à la varénicline (ASC_τ) augmenter par un facteur de 1,5 comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine estimée > 80 mL/min).

Chez les sujets dont l'atteinte rénale était grave (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min), l'exposition à la varénicline (ASC_τ) s'est accrue par un facteur de 2,1.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale soumis, 3 fois par semaine, à une séance d'hémodialyse de 3 heures, l'exposition à la varénicline (ASC_τ) a augmenté par un facteur de 2,7. La varénicline a cependant été éliminée efficacement par hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage posologique, Populations particulières, Patients dont la fonction rénale est altérée**).

Patients atteints de maladie cardiovasculaire

Une étude comparative à double insu avec placebo et répartition aléatoire a permis d'évaluer la varénicline dans la désaccoutumance au tabac chez des sujets âgés de 35 à 75 ans qui présentaient une MCV stable documentée (autre que l'hypertension ou en sus de cette dernière) dont le diagnostic remontait à plus de 2 mois. Ces sujets ont été désignés au hasard pour recevoir la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j. (n = 353), ou un placebo (n = 350) pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 40 semaines. Les taux d'abandon étaient du même ordre que dans les

études menées auprès d'une population générale de fumeurs, tandis que les manifestations indésirables, exception faite des manifestations cardiovasculaires, s'apparentaient sur les plans quantitatif et qualitatif à celles qui avaient été observées dans pareilles études (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cardiovasculaires**).

Patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Une étude comparative à double insu avec placebo et répartition aléatoire a permis d'évaluer la varénicline dans la désaccoutumance au tabac chez 499 sujets de plus de 35 ans qui étaient atteints de MPOC d'intensité légère à modérée et dont le rapport VEMS/CVF postbronchodilatation était < 70 % et le VEMS \geq 50 % de la valeur normale attendue. Ces sujets ont reçu soit la varénicline à la dose de 1 mg, 2 f.p.j. (n = 248), soit un placebo (n = 251) pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 40 semaines. Les taux d'abandon étaient du même ordre que dans les études menées auprès d'une population générale de fumeurs, tandis que les manifestations indésirables survenues pendant cette étude de 1 an s'apparentaient sur les plans quantitatif et qualitatif à celles qui avaient été observées dans les études auprès d'une population générale de fumeurs.

Patients atteints de schizophrénie en phase stable ou de trouble schizo-affectif (voir aussi Étude sur l'innocuité neuropsychiatrique menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques, ci-après)

On a évalué l'innocuité et la tolérabilité de la varénicline lors d'une étude à double insu auprès de 128 fumeurs atteints de schizophrénie en phase stable ou de trouble schizo-affectif qui suivaient un traitement antipsychotique. Les patients ont été répartis selon un rapport 2:1 dans les groupes varénicline à 1 mg 2 f.p.j. ou placebo pour un traitement de 12 semaines et une période de suivi de 12 semaines sans médicament.

Les évaluations comprenaient l'échelle PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*), les questions habituelles sur les effets indésirables, et l'échelle C-SSRS (*Columbia Suicide Severity Rating Scale*). On procédait à ces évaluations chaque semaine jusqu'à la semaine 13, puis aux semaines 16, 20 et 24.

La fréquence des effets indésirables, y compris d'ordre neuropsychiatrique, ne soulève aucune nouvelle préoccupation par rapport à la population générale quant à l'innocuité du médicament. Le taux d'abandon du médicament en raison d'effets indésirables neuropsychiatriques a été de 4 % (3/84) dans le groupe varénicline, et de 0 (0/43) dans le groupe placebo.

Lors de l'étude, une aggravation de la schizophrénie en général (score à l'échelle PANSS) et des symptômes extrapyramidaux n'a été observée dans aucun des groupes thérapeutiques.

Évaluation des idées et des comportements suicidaires (y compris score à l'échelle C-SSRS) : Une proportion plus élevée de patients signalaient des antécédents d'idées ou de comportements suicidaires dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (62 % [52/84] p/r à 51 % [22/43]). Pendant la période de traitement, la proportion de patients indiquant avoir des idées ou des comportements suicidaires au questionnaire C-SSRS était de 11 % (9/82) dans le groupe varénicline, et de 9 % (4/43) dans le groupe placebo. Deux patients du groupe varénicline ont posé des gestes suicidaires (tentative de suicide par surdosage dans un cas, et accumulation de

comprimés en vue de commettre une tentative de suicide dans l'autre cas); les deux patients avaient déjà eu des comportements semblables dans le passé.

Pendant la période de suivi de 12 semaines, la proportion de patients indiquant avoir des idées ou des comportements suicidaires au questionnaire C-SSRS a diminué à 5 % (2/39) dans le groupe placebo, alors qu'elle est demeurée à 11 % (8/70) dans le groupe varénicline. Six patients du groupe varénicline ont fourni des réponses indiquant des idées ou des comportements suicidaires pour la première fois dans le cadre de l'étude plus de 30 jours après avoir pris la dernière dose de médicament.

Pendant l'étude, tous les cas d'idées ou de comportements suicidaires sont survenus chez des patients qui avaient des antécédents à cet égard, sauf pour un patient du groupe varénicline.

Patients souffrant de trouble dépressif majeur (voir aussi Étude sur l'innocuité neuropsychiatrique menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques, ci-après)

Une étude comparative avec placebo menée à double insu avec répartition aléatoire a permis d'évaluer l'emploi de la varénicline chez 525 sujets atteints d'un trouble dépressif majeur ne s'accompagnant pas de caractéristiques psychotiques (DSM-IV, version révisée), recevant un traitement antidépresseur stable ou ayant présenté un épisode de dépression majeure (traité efficacement) au cours des deux dernières années. Les sujets, âgés de 18 à 75 ans, ont été répartis au hasard pour recevoir la varénicline à 1 mg 2 f.p.j. (n = 256) ou un placebo (n = 269) pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 40 semaines après le traitement. Les taux d'abandon lors de cette étude étaient du même ordre que dans les études menées auprès d'une population générale de fumeurs.

En général, les effets indésirables survenus pendant cette étude d'un an s'apparentaient sur les plans quantitatif et qualitatif à ceux qui avaient été observés dans les études menées auprès d'une population générale de fumeurs.

Les effets indésirables de nature psychiatrique suivants ont été plus fréquents dans le groupe sous varénicline que dans celui sous placebo : agitation (6,6 % p/r à 4,1 %), dépression (6,6 % p/r à 4,8 %), tension (3,5 % p/r à 3,0 %), hostilité (2,0 % p/r à 0,4 %) et impatience (2,0 % p/r à 1,9 %). Dans l'ensemble, aucune aggravation de la dépression n'a été observée pendant l'étude chez le groupe sous varénicline ou celui sous placebo.

Le pourcentage de sujets présentant des idées ou un comportement suicidaires lors du traitement était de 6,0 % et de 7,5 %, respectivement, chez les patients sous varénicline et les patients sous placebo, et de 6,2 % et de 5,8 %, respectivement, pendant la période de suivi sans traitement. Un comportement autodestructeur intentionnel ou une tentative de suicide possible a été signalé pendant le traitement (jour 73) chez un sujet ayant des antécédents d'alcoolisme dans le groupe placebo. Il n'a pas été possible d'écarter la possibilité d'un suicide dans le cas d'un sujet décédé à la suite d'une dose excessive de drogues illicites 76 jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude dans le groupe sous varénicline.

Étude sur l'innocuité neuropsychiatrique menée auprès de patients qui avaient ou non des antécédents de troubles psychiatriques (voir aussi MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Symptômes psychiatriques observés chez des patients qui avaient ou non des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants)

La varénicline a été évaluée dans le cadre d'une étude comparative avec placebo et agents de comparaison actifs, à double insu et à répartition aléatoire qui a été menée auprès de patients qui avaient des antécédents de troubles psychiatriques (cohorte psychiatrique, n = 4 074) et de patients qui n'avaient pas d'antécédents de troubles psychiatriques (cohorte non psychiatrique, n = 3 984). Ont été exclus de cette étude les patients qui avaient les troubles psychiatriques suivants : abus d'une substance, démences, troubles du contrôle des impulsions et troubles dissociatifs. Les patients, qui étaient âgés de 18 à 75 ans et qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour, ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1:1 entre les groupes varénicline à 1 mg, 2 f.p.j., bupropion à libération prolongée à 150 mg, 2 f.p.j., TRN sous forme de timbre à 21 mg/j (dose réduite graduellement) et placebo, pour un traitement de 12 semaines, puis ils ont fait l'objet d'un suivi pendant 12 autres semaines.

Le paramètre d'innocuité principal prospectif regroupait les effets neuropsychiatriques indésirables suivants (désignés par 261 termes privilégiés du MedDRA) : effets graves (anxiété, dépression, sensation générale anormale ou hostilité) et effets modérés ou graves (agitation, agressivité, délire, hallucinations, idées d'homicide, manie, panique, paranoïa, psychose, idées suicidaires, comportements suicidaires ou suicide).

Les diagnostics principaux étaient les suivants au sein de la cohorte psychiatrique de l'étude : troubles affectifs (environ 70 %), troubles anxieux (environ 19 %), troubles psychotiques (environ 10 %) et trouble de la personnalité limite (environ 1 %). L'état clinique de tous les patients a été jugé stable.

Le **tableau 8** présente les taux d'effets indésirables neuropsychiatriques relevant du paramètre principal composite, selon le groupe de traitement, et les différences de risque (DR; IC à 95 %) par rapport au placebo, qui ont été observés au sein des cohortes psychiatrique et non psychiatrique.

Tableau 8 – Proportion de patients ayant signalé des effets indésirables neuropsychiatriques (NP) relevant du paramètre principal composite au sein des deux cohortes, selon le groupe de traitement

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline	Bupropion	TRN	Placebo
Nombre de patients traités	990	989	1 006	999
Paramètre principal regroupant les EI NP, % (n)	1,3 % (13)	2,2 % (22)	2,5 % (25)	2,4 % (24)
DR (IC à 95 %) p/r au placebo	-1,28 (-2,40 à -0,15)	-0,08 (-1,37 à 1,21)	-0,21 (-1,54 à 1,12)	
	Cohorte psychiatrique N = 4 074			
	Varénicline	Bupropion	TRN	Placebo

Tableau 8 – Proportion de patients ayant signalé des effets indésirables neuropsychiatriques (NP) relevant du paramètre principal composite au sein des deux cohortes, selon le groupe de traitement

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline	Bupropion	TRN	Placebo
Nombre de patients traités	1 026	1 017	1 016	1 015
Paramètre principal regroupant les EI NP, % (n)	6,5 % (67)	6,7 % (68)	5,2 % (53)	4,9 % (50)
DR (IC à 95 %) p/r au placebo	1,59 (-000,42 à 3,59)	1,78 (-0,24 à 3,81)	0,37 (-1,53 à 2,26)	

DR : différence de risque; EI : effet indésirable; IC : intervalle de confiance; TRN : traitement de remplacement de la nicotine sous forme de timbre

Il y a eu plus d'effets signalés au sein de la cohorte psychiatrique qu'au sein de la cohorte non psychiatrique, et ce, pour tous les groupes de traitement. La fréquence des effets relevant du paramètre principal composite qui a été enregistrée dans chacun des trois groupes de traitement actif était plus élevée que celle qui a été enregistrée dans le groupe placebo.

Cela dit, l'utilisation de la varénicline ou du bupropion n'a pas accru de manière significative le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques relevant du paramètre principal composite comparativement à celle du placebo (les IC à 95 % étaient de zéro ou en deçà de zéro), tant au sein de la cohorte psychiatrique que de la cohorte non psychiatrique.

Les diverses analyses de sensibilité qui ont été effectuées, y compris les analyses prévoyant différents élargissements des définitions retenues pour les effets indésirables, n'ont révélé aucune augmentation significative de la fréquence des effets indésirables psychiatriques dans le groupe varénicline, comparativement au groupe placebo et aux deux autres groupes de traitement actif (bupropion et TRN).

Tous les effets indésirables psychiatriques qui sont survenus durant l'étude sont énumérés dans le **tableau 9** ci-dessous à titre de référence.

Tableau 9 – Fréquence des effets indésirables désignés par les termes privilégiés de la catégorie « troubles psychiatriques » de la classification par système, appareil ou organe et/ou par les termes privilégiés ayant été prédéterminés pour le paramètre principal relatif aux effets indésirables neuropsychiatriques				
Cohorte	Varénicline	Bupropion	TRN	Placebo
Tous les effets indésirables psychiatriques (toutes causes et tous degrés de gravité confondus)				
Non psychiatrique	32 %	34 %	30 %	26 %
Psychiatrique	40 %	43 %	42 %	35 %
Regroupements de termes de haut niveau et termes privilégiés – Effets survenus chez > 2 % des patients, quel que soit le groupe				
Troubles anxieux et symptômes d'anxiété				

Tableau 9 – Fréquence des effets indésirables désignés par les termes privilégiés de la catégorie « troubles psychiatriques » de la classification par système, appareil ou organe et/ou par les termes privilégiés ayant été prédéterminés pour le paramètre principal relatif aux effets indésirables neuropsychiatriques				
Cohorte	Varénicline	Bupropion	TRN	Placebo
Non psychiatrique	9 %	11 %	8 %	9 %
Psychiatrique	15 %	18 %	16 %	13 %
Troubles de l'humeur et humeur dépressive				
Non psychiatrique	6 %	3 %	4 %	5 %
Psychiatrique	11 %	11 %	11 %	11 %
Troubles de l'humeur non classifiés ailleurs				
Non psychiatrique	6 %	4 %	6 %	4 %
Psychiatrique	8 %	7 %	8 %	9 %
Troubles du sommeil				
Non psychiatrique	21 %	22 %	22 %	14 %
Psychiatrique	22 %	23 %	26 %	15 %

Idées et/ou comportement suicidaires

Les proportions de patients ayant eu des idées et/ou un comportement suicidaires selon l'échelle C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) étaient similaires dans les groupes varénicline et placebo durant le traitement et durant le suivi sans traitement, que ce soit au sein de la cohorte psychiatrique ou de la cohorte non psychiatrique, comme le montre le **tableau 10**.

Un suicide a été signalé pendant le traitement chez un patient de la cohorte non psychiatrique qui avait reçu le placebo.

Tableau 10 – Nombre de patients ayant signalé des idées et/ou un comportement suicidaires d’après l’échelle C-SSRS au sein des deux cohortes, selon le groupe de traitement

	Cohorte non psychiatrique N = 3 984			
	Varénicline N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	TRN N = 1 006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Durant le traitement				
N ^{bre} de sujets évalués	988	983	996	995
Comportement et/ou idées suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportement suicidaire	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Durant le suivi				
N ^{bre} de sujets évalués	807	816	800	805
Comportement et/ou idées suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportement suicidaire	0	1 (0,1)	0	0
Idées suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
	Cohort psychiatrique N = 4 074			
	Varénicline N = 1 026 n (%)	Bupropion N = 1 017 n (%)	TRN N = 1 016 n (%)	Placebo N = 1 015 n (%)
Durant le traitement				
N ^{bre} de sujets évalués	1 017	1 012	1 006	1 006
Comportement et/ou idées suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportement suicidaire	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)

Tableau 10 – Nombre de patients ayant signalé des idées et/ou un comportement suicidaires d’après l’échelle C-SSRS au sein des deux cohortes, selon le groupe de traitement

Idées suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Durant le suivi				
N ^{bre} de sujets évalués	833	836	824	791
Comportement et/ou idées suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportement suicidaire	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

TRN : traitement de remplacement de la nicotine sous forme de timbre

Les taux d’abandon du tabac qui ont été associés aux trois traitements actifs (varénicline, bupropion et TRN sous forme de timbre) étaient significativement plus élevés que celui qui a été associé au placebo, que ce soit au sein de la cohorte psychiatrique ou de la cohorte non psychiatrique. L’efficacité relative des différents traitements a été évaluée. Les taux d’abandon du tabac qui ont été observés au sein de la cohorte non psychiatrique étaient du même ordre que ceux qui ont été rapportés au sein de la population générale, tout comme les taux relatifs ayant été associés aux différents traitements au sein des deux cohortes (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La comparaison des deux cohortes a révélé que les taux d’abandon du tabac qui ont été associés à tous les traitements, y compris le placebo, ont été plus faibles au sein de la cohorte psychiatrique qu’au sein de la cohorte non psychiatrique. Il convient de préciser toutefois que ces données sont limitées aux 6 mois qui ont suivi le début du traitement.

Souplesse quant à la date d’abandon

La varénicline a été évaluée dans le cadre d’une étude comparative à double insu avec placebo au cours de laquelle les patients ont choisi une date entre le début de la semaine 2 (jour 8) et la fin de la semaine 5 (jour 35) du traitement pour cesser de fumer. Ces patients n’étaient cependant pas tenus de fixer cette date avant d’amorcer le traitement. Ils ont été répartis dans une proportion de 3 pour 1 afin de recevoir la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j. (n = 486), ou un placebo (n = 165) pendant 12 semaines. Ils ont ensuite été suivis pendant 12 semaines supplémentaires. Les taux d’abandon étaient du même ordre que dans les études qui prévoyaient une date d’abandon fixe.

Établissement d’une date d’abandon à la 12^e semaine de traitement avec une réduction graduelle du nombre de cigarettes fumées

La varénicline a été évaluée lors d’une étude comparative avec placebo et menée à double insu pendant 52 semaines chez des patients désirant réduire graduellement le nombre de cigarettes fumées sur une période de 12 semaines avant de cesser de fumer. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir la varénicline à 1 mg 2 f.p.j. (n = 760) ou un placebo (n = 750) pendant 24 semaines et ont été suivis après le traitement jusqu’à la 52^e semaine. Les sujets ont reçu

comme directive de réduire le nombre de cigarettes fumées d'au moins 50 % à la fin des quatre premières semaines de traitement, puis de réduire d'un autre 50 % leur consommation de la 4^e à la 8^e semaine avec l'objectif d'être totalement abstinent à la 12^e semaine. Après la phase de réduction initiale de 12 semaines, les patients ont poursuivi le traitement pendant 12 autres semaines. Les taux d'abandon du tabac étaient comparables à ceux des études comportant une date d'abandon à la 1^{re} semaine de traitement ou entre le 8^e et le 35^e jour du traitement.

Le profil d'innocuité de la varénicline dans cette étude correspondait à celui obtenu dans les études de précommercialisation.

Reprise du traitement par la varénicline

La varénicline a été évaluée lors d'une étude comparative avec placebo et menée à double insu chez 494 patients qui avaient déjà essayé d'arrêter de fumer avec la varénicline et qui avaient soit échoué, soit rechuté. Les sujets ont été répartis au hasard dans une proportion de 1:1 pour recevoir la varénicline à 1 mg 2 fois par jour (n = 249) ou un placebo (n = 245) pendant 12 semaines, puis ont fait l'objet d'un suivi pendant une période allant jusqu'à 40 semaines. Les patients admis à cette étude avaient déjà pris de la varénicline pour cesser de fumer (traitement d'une durée totale d'au moins 2 semaines) au moins 3 mois avant l'admission à l'étude et avaient recommencé à fumer depuis au moins 4 semaines. Les taux d'abandons lors de cette étude étaient du même ordre que ceux observés lors des études menées chez des sujets ayant tenté d'arrêter de fumer pour une première fois avec la varénicline.

Les effets indésirables survenus pendant cette étude d'un an s'apparentaient sur les plans quantitatif et qualitatif à ceux qui avaient été observés dans les études menées auprès de sujets qui tentaient d'arrêter de fumer pour une première fois avec la varénicline.

Femmes enceintes

Une étude de cohorte populationnelle a comparé des nourrissons exposés à la varénicline *in utero* (N = 335) à des bébés nés de mères ayant fumé durant la grossesse (N = 78 412) et de mères non fumeuses (N = 806 438). Les nourrissons exposés à la varénicline n'étaient pas plus susceptibles de présenter des malformations congénitales graves (3,6 %) que ceux des mères fumeuses (4,3 %) ou non fumeuses (4,2 %). De même, le risque des manifestations suivantes s'est révélé comparable chez les bébés exposés à la varénicline et ceux nés de mères fumeuses et non fumeuses : mortinaissance (0,3 %, 0,5 % et 0,3 %, respectivement), petite taille par rapport à l'âge gestationnel (12,5 %, 17,1 % et 9,1 %), naissance prématurée (7,5 %, 7,9 % et 5,8 %) et rupture prématurée des membranes (3,6 %, 5,4 % et 3,8 %).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-VARENICLINE est destiné à l'administration par voie orale et est offert en deux concentrations :

0,5 mg : Comprimés pelliculés blancs, biconvexes et en forme de capsule modifiée, portant l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « VAR » au-dessus de « 0.5 » sur l'autre. Chaque comprimé contient 0,5 mg de varénicline (sous forme de tartrate). Offert en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 56, 60 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 28 et 30 comprimés.

1 mg : Comprimés pelliculés bleus, biconvexes et en forme de capsule modifiée, portant l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « VAR » au-dessus de « 1 » sur l'autre. Chaque comprimé contient 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate). Offert en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 30, 1 000 et 10 000 comprimés et en plaquettes alvéolées de 28 et 30 comprimés.

Trousse de départ : 53 comprimés – Comprend des comprimés de 0,5 mg en bandes alvéolées de 11 comprimés et de 1 mg en bandes alvéolées de 42 comprimés

Trousse de poursuite du dosage : Comprimés de 1 mg en bandes alvéolées de 56 comprimés

Excipients : cellulose microcristalline, phosphate dibasique de calcium anhydre et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient les excipients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, et triacétine. Le comprimé à 1 mg contient également de la laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12 à 14 % comme colorant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Tartrate de varénicline

Nom chimique : 7,8,9,10-tétrahydro-6,10-méthano-6H-pyrazino[2,3*h*][3]benzazépine;(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate

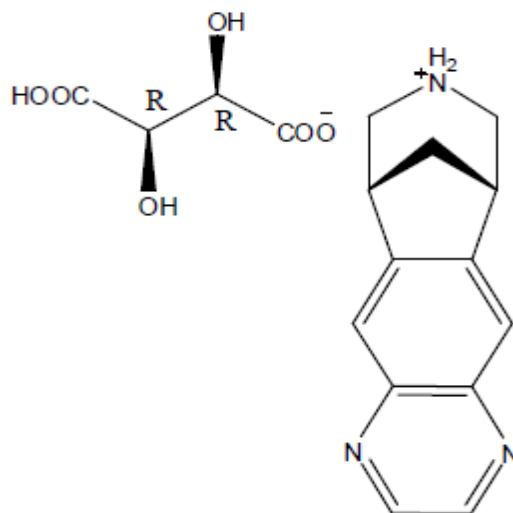
OU

5,8,14-triazatétracyclo[10.3.1.0_{2,11}.0_{4,9}]-hexadéca-2(11)-3,5,7,9-pentaène; tartrate

Formule moléculaire : C₁₃H₁₃N₃ • C₄H₆O₆

Masse moléculaire : 361,35 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tartrate de varénicline est une poudre de couleur blanc cassé à jaune qui est très soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à dose unique prise à jeun et à répartition aléatoire a été menée auprès de volontaires masculins sains (N = 23). La vitesse et le degré d'absorption de la varénicline ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 1 mg) d'APO-VARENICLINE et de comprimés CHAMPIX^{®/MD} (varénicline). Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Sommaire des données de biodisponibilité comparative pour les comprimés APO-VARENICLINE (à jeun)

Varénicline (1 comprimé à 1 mg) D'après les données mesurées/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/ml)	84 786,2 85 845,6 (18)	85 226,9 86 268,9 (17)	99,5	95,2 – 103,9
ASC _I (ng•h/ml)	88 764,3 89 978,2 (18)	89 184,6 90 363,8 (17)	99,5	95,2 – 104,1
C _{max} (ng/ml)	4 704,4 4 733,7 (13)	4 811,3 4 851,9 (14)	97,8	93,5 – 102,3
T _{max} [€] (h)	3,00 (1,00 – 4,50)	3,00 (1,00– 6,00)		
T _{1/2} [§] (h)	17,83 (14)	17,83 (17)		
* Comprimés APO-VARENICLINE à 1 mg (Apotex Inc.). † Les comprimés CHAMPIX ^{®/MD} (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada. € Exprimé en médiane (fourchette) seulement. § Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Autres études cliniques

L'efficacité de la varénicline (tartrate de varénicline) dans la désaccoutumance au tabac a été démontrée dans le cadre de 5 essais cliniques comparatifs avec placebo menés à double insu auprès d'un total de 4 190 fumeurs quotidiens (environ 10 cigarettes par jour) ayant reçu de la varénicline. Les patients devaient déterminer une date au cours de la semaine suivant

l'instauration du traitement pour arrêter de fumer (date cible d'abandon du tabac). Au cours de 4 de ces essais, le paramètre d'évaluation principal reposait sur un traitement de 12 semaines, suivi d'une période d'évaluation à double insu de 40 semaines. Parmi ces 4 essais, 2 comportaient un groupe de traitement comparatif par le bupropion à libération prolongée. Le 5^e essai avait trait aux effets d'un traitement à double insu de 12 semaines sur le maintien de l'abstinence après un traitement fructueux de 12 semaines sans insu par la varénicline.

Les 4 essais portant sur un traitement de 12 semaines dans la désaccoutumance au tabac

Objectif principal : Comparer la varénicline à un placebo, et, pour les deux essais comportant un groupe de traitement par le bupropion, comparer la varénicline à la dose de 1 mg, 2 f.p.j., au bupropion à libération prolongée.

Paramètre d'évaluation principal : Le taux d'abandon du tabac se définissait comme la proportion des patients qui n'avaient pas fumé durant une période donnée de 4 semaines, soit de la 9^e à la 12^e semaine (taux d'abandon continu sur 4 semaines). L'abstinence était évaluée chaque semaine d'après la consommation de tabac rapporté par le patient et le dosage du monoxyde de carbone (CO) exhalé. On considérait les sujets comme abstinentes s'ils déclaraient ne pas avoir pris même une seule bouffée de cigarette et si le dosage du CO exhalé était ≤ 10 ppm. L'évaluation a porté sur la population en intention de traiter. Les patients qui avaient cessé prématurément de prendre le médicament à l'étude pouvaient néanmoins être considérés comme ayant répondu au traitement s'ils maintenaient leur participation.

Paramètre d'évaluation secondaire : Le taux d'abstinence ininterrompue se définissait comme la proportion des patients qui déclaraient ne pas avoir fumé (même 1 bouffée) de la 9^e à la 52^e semaine (c'est-à-dire, durant la période incluant les 40 semaines sans traitement médicamenteux) et dont le dosage du CO exhalé était ≤ 10 ppm.

Étude n° 1 – Comparaison de 12 semaines après répartition aléatoire

Cette étude visait à comparer la varénicline aux doses de 0,5 mg, 2 f.p.j. (n = 253), et de 1,0 mg, 2 f.p.j. (n = 253), avec un placebo (n = 121). Deux schémas thérapeutiques étaient possibles dans chaque groupe de traitement – soit avec, soit sans semaine de réglage posologique – de façon à mesurer les effets sur la tolérabilité. L'analyse de l'efficacité a porté sur les résultats regroupés des sujets soumis à un réglage posologique, d'une part, et des sujets n'y ayant pas été soumis.

Étude n° 2 – Essai de 12 semaines à doses flexibles

Cette étude (n = 312) visait à évaluer les effets de la varénicline, administrée suivant un éventail posologique flexible, par comparaison avec un placebo. Après une période initiale de réglage posologique de 1 semaine à la dose de 0,5 mg, 2 f.p.j., les sujets étaient libres de régler leur dose aussi souvent qu'ils le désiraient à l'intérieur d'un intervalle allant de 0,5 mg, 1 f.p.j., à 1 mg, 2 f.p.j. Durant l'essai, 69 % des patients ont augmenté la dose jusqu'au maximum permis à un moment ou à un autre. La dose type s'est établie à 1 mg, 2 f.p.j., chez 44 % des sujets, et à 1 mg/jour ou moins chez 52 % des participants à l'essai.

Études n^{os} 3 et 4 – Études identiques de 12 semaines avec groupe de comparaison actif

Deux essais cliniques identiques menés à double insu ont permis de comparer, de façon prospective, l'efficacité de la varénicline (1 mg, 2 f.p.j.), d'un placebo et du bupropion à libération prolongée (150 mg, 2 f.p.j.) en l'absence de TRN dans la désaccoutumance au tabac. Les patients ont été traités pendant 12 semaines et suivis pendant une période de 52 semaines au total. La dose de varénicline, qui s'établissait à 1 mg, 2 f.p.j., a été atteinte au terme d'une période de réglage posologique de 3 jours à 0,5 mg, 1 f.p.j., suivis de 4 jours à 0,5 mg, 2 f.p.j. La dose de 150 mg, 2 f.p.j., de bupropion a été atteinte après 3 jours de traitement à raison de 150 mg, 1 f.p.j.

Résultats d'étude

Paramètre d'évaluation principal

Durant les 4 essais, la varénicline s'est révélée supérieure au placebo sur le plan statistique. La varénicline, à la dose de 1 mg, 2 f.p.j., s'est également révélée supérieure au bupropion à libération prolongée au cours des 2 essais identiques, pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal (taux d'abandon continu sur 4 semaines, de la 9^e à la 12^e semaine). On concluait à l'échec du traitement si un patient avait recours à un TRN durant la phase de traitement médicamenteux, ce qui était interdit par le protocole. Le **tableau 11** indique les taux d'abandon continu sur 4 semaines (de la 9^e à la 12^e semaine) enregistrés dans les 4 essais.

Tableau 11 – Taux d'abandon continu, de la 9^e à la 12^e semaine, dans les différentes études

Étude	Varénicline 0,5 mg, 2 f.p.j.	Varénicline 1 mg, 2 f.p.j.	Varénicline Doses flexibles	Bupropion à libération prolongée	Placebo
Étude n° 1	45 %* n = 253	51 %* n = 253			12 % n = 121
Étude n° 2			40 %* n = 157		12 % n = 155
Étude n° 3		44 %*# n = 349		30 % ^{†a} n = 329	17 % n = 344
Étude n° 4		44 %*# n = 343		30 % ^{†a} n = 340	18 % n = 340

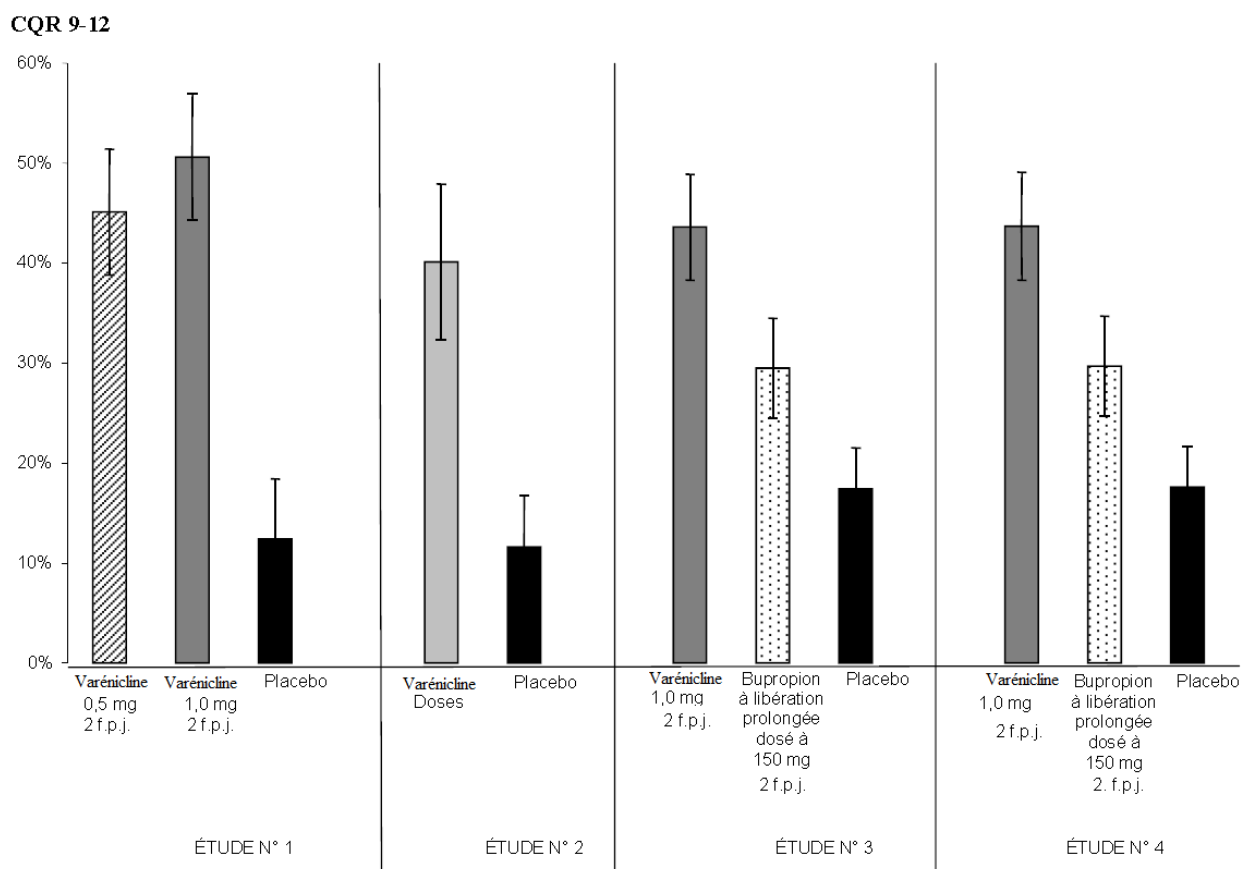
* $p < 0,0001$ varénicline p/r au placebo

[†] $p < 0,001$ bupropion p/r au placebo

$p < 0,0001$ varénicline (1 mg, 2 f.p.j.) p/r au bupropion

^a Le protocole ne prévoyait pas de comparaison à des fins statistiques entre le bupropion et le placebo.

Figure 1 – Taux d’abandon continu, de la 9^e à la 12^e semaine, dans les différentes études



Paramètre d'évaluation secondaire

Durant les 4 études, un paramètre d'évaluation secondaire clé, soit le taux d'abstinence ininterrompue de la 9^e à la 52^e semaine, a permis de démontrer la supériorité statistique de la varénicline par rapport au placebo. Le **tableau 12** indique les taux d'abstinence ininterrompue de la 9^e à la 52^e semaine enregistrés au cours des 4 essais.

Tableau 12 – Taux d'abstinence ininterrompue, de la 9^e à la 52^e semaine, dans les différentes études

Étude	Varénicline 0,5 mg, 2 f.p.j.	Varénicline 1 mg, 2 f.p.j.	Varénicline Doses flexibles	Bupropion à libération prolongée	Placebo
Étude n° 1	19 %* n = 253	22,9 %* n = 253			4,1 % n = 121
Étude n° 2			22,3 %* n = 157		7,7 % n = 155
Étude n° 3		22,1 %* n = 349		16,4 % ^{†a} n = 329	8,4 % n = 344
Étude n° 4		23 %* n = 343		15 % ^a n = 340	10,3 % n = 340

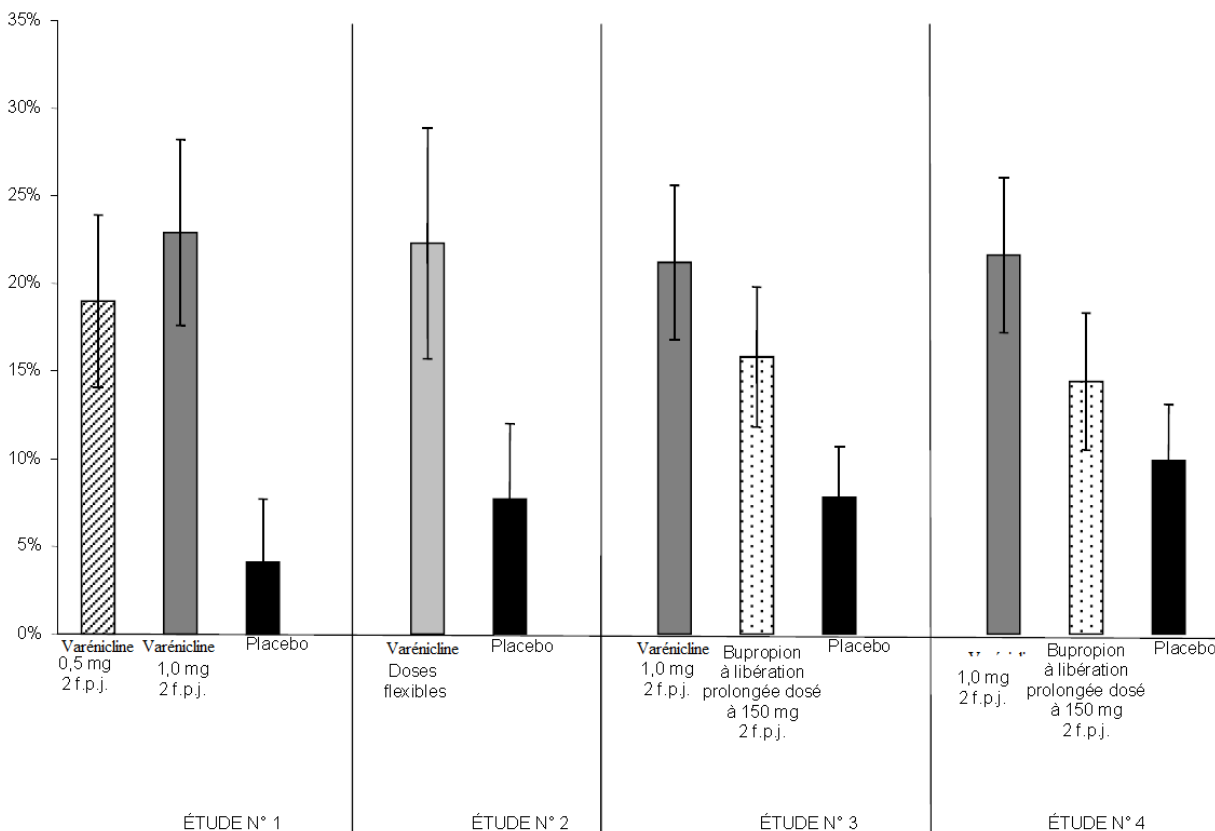
* $p < 0,0001$ varénicline p/r au placebo

† $p < 0,001$ bupropion p/r au placebo

^a Le protocole ne prévoyait pas de comparaison à des fins statistiques entre le bupropion et le placebo.

Figure 2 – Taux d'abstinence ininterrompue, de la 9^e à la 52^e semaine, dans les différentes études

CA 9-52



Envie irrésistible de fumer et symptômes de sevrage

D'après les réponses fournies au questionnaire abrégé sur les envies urgentes de fumer (*QSUBrief*) et au questionnaire MNWS (*Minnesota Nicotine Withdrawal Scale*) au cours de la période de traitement de 12 semaines, les patients désignés au hasard pour recevoir la varénicline ont vu la pulsion et l'envie irrésistible de fumer diminuer de façon significative, tout comme l'affect négatif associé aux symptômes de sevrage (humeur dépressive, irritabilité, frustration ou colère, anxiété et difficulté de concentration), par comparaison avec les sujets sous placebo.

Étude sur le maintien de l'abstinence

Cette 5^e étude avait pour objectif d'évaluer les bienfaits d'un traitement additionnel de 12 semaines par la varénicline sur le maintien de l'abstinence. Au départ, les sujets ont eu droit à un traitement sans insu de 12 semaines par la varénicline à raison de 1 mg, 2 f.p.j., puis, ceux qui, au terme de ces 12 semaines, avaient réussi à ne pas fumer durant les 7 derniers jours, ont été répartis au hasard de façon à recevoir à double insu soit la varénicline (1 mg, 2 f.p.j.;

n = 602), soit un placebo (n = 604), pendant 12 autres semaines. Ils ont ensuite été suivis jusqu'à la 52^e semaine.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux d'abstinence ininterrompue confirmé par dosage du monoxyde de carbone (tel qu'il a été défini plus tôt), de la 13^e à la 24^e semaine de la phase de traitement à double insu. Le taux d'abstinence ininterrompue de la 13^e à la 52^e semaine constituait un paramètre d'évaluation secondaire clé.

La supériorité de la varénicline par rapport au placebo a été démontrée tant du point de vue du paramètre d'évaluation principal que du paramètre d'évaluation secondaire (voir le **tableau 9**). Le taux d'abstinence ininterrompue de la 13^e à la 24^e semaine a été plus élevé chez les patients qui ont poursuivi le traitement par la varénicline (70,6 %) que chez ceux qui sont passés au placebo (49,8 %). La supériorité de la varénicline par rapport au placebo s'est en outre maintenue durant la période de suivi de 28 semaines (44,0 % pour la varénicline p/r à 37,1 % pour le placebo à la 52^e semaine). Cet essai a révélé les bienfaits d'un traitement additionnel de 12 semaines par la varénicline à la dose de 1 mg, 2 f.p.j., par comparaison avec un placebo, sur l'abstinence tabagique prolongée. L'écart était d'ailleurs statistiquement significatif à la 52^e et dernière semaine de l'étude.

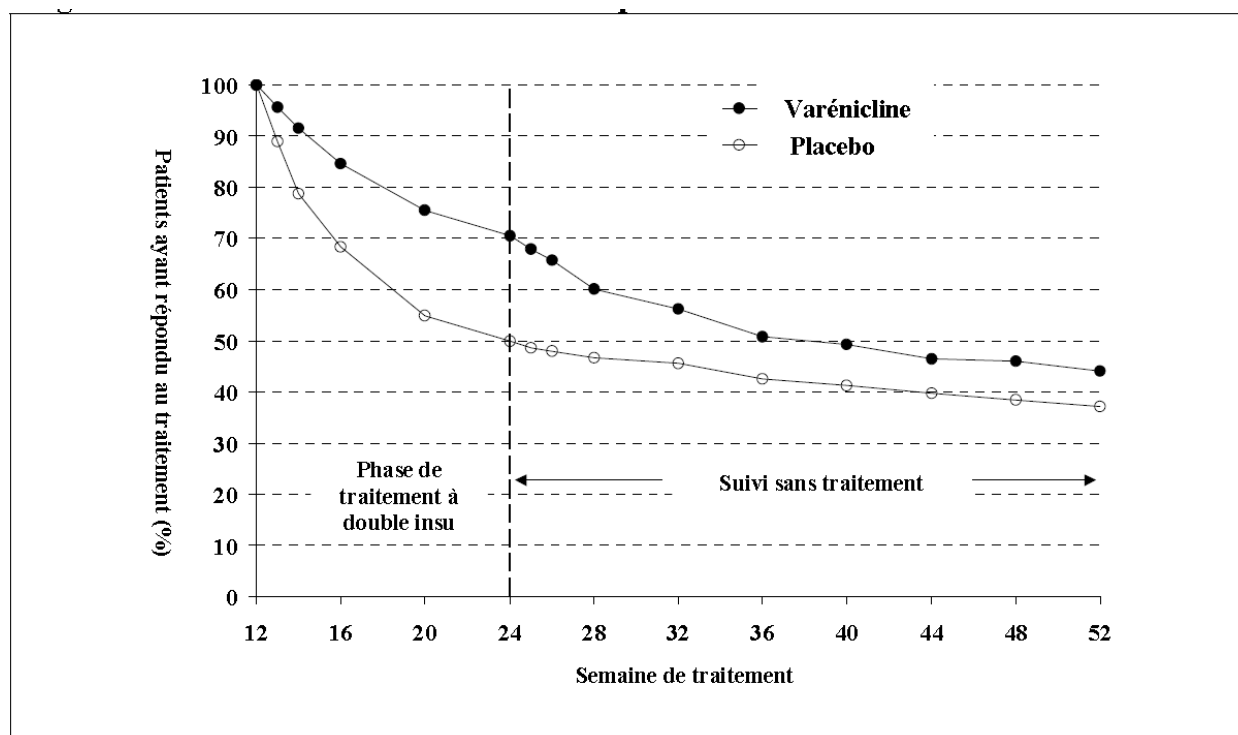
Tableau 13 – Résultats de l'étude sur le maintien de l'abstinence

	Varénicline n = 602 (%)	Placebo n = 604 (%)
Taux d'abstinence ininterrompue de la 13 ^e à la 24 ^e semaine	70,6*	49,8
Taux d'abstinence ininterrompue de la 13 ^e à la 52 ^e semaine	44,0**	37,1

* $p < 0,0001$ varénicline p/r au placebo

** $p < 0,01$ varénicline p/r au placebo

Figure 3 – Taux d'abstinence ininterrompue de la 13^e à la 52^e semaine



Remarque : Les sujets pris en compte à la 12^e semaine sont ceux qui s'étaient abstenus de fumer durant la dernière semaine de traitement sans insu par la varénicline et qui ont été désignés au hasard pour recevoir un traitement à double insu.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

Les essais *in vitro* et *in vivo* démontrent que la varénicline se comporte conformément à ce qu'on est en droit d'attendre d'un agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$. À titre d'exemple, le cycle de reconstitution de la dopamine et les résultats de la microdialyse chez le rat montrent que la varénicline exerce une activité agoniste sur le système dopaminergique mésolimbique plus faible que la nicotine, et qu'elle peut, en fait, atténuer les effets activateurs de celle-ci sur ce système. Si la varénicline se substitue à la nicotine dans un paradigme de discrimination, ses effets renforçateurs se sont révélés inférieurs à ceux de la nicotine chez des rats exercés à s'administrer eux-mêmes de la nicotine. Son administration préalable a par ailleurs diminué de façon significative le recours à la nicotine. Enfin, lors d'une étude de sevrage menée chez des rats et une autre menée chez des singes, on n'a pas observé de comportements ni de réactions compatibles avec un effet de sevrage.

D'après les données *in vivo* et *in vitro*, la varénicline est bien absorbée après son administration par voie orale. Elle se lie aux protéines dans une faible proportion et de façon similaire d'une espèce à une autre. Elle diffuse facilement dans l'organisme, avec une affinité accrue quoique réversible pour les tissus contenant de la mélanine. Il a été démontré que la varénicline

n'interagit pas avec les principales isoenzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments chez l'humain. Une proportion appréciable de la dose de varénicline (de 75 à 93 %) a été éliminée sous forme inchangée, en majeure partie dans les urines, chez toutes les espèces étudiées. Les métabolites ont été mineurs, et ceux qui ont été observés dans la circulation et dans l'urine chez l'humain l'ont également été chez au moins une espèce animale. Les données in vitro laissent croire que l'excrétion rénale de la varénicline se fait à la fois par filtration passive et par transport actif (vraisemblablement par l'intermédiaire du transporteur de cations organiques OCT2).

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie visaient à déterminer la toxicité et le rapport entre la dose et l'effet chez des espèces animales appropriées, soit le rat et le singe. Aucun signe de toxicité particulière ni d'effet pharmacodynamique indésirable de la varénicline n'a été observé chez les animaux étudiés dans l'intervalle des concentrations plasmatiques prévues chez l'humain.

Toxicité aiguë et chronique

Les études de toxicologie visaient à déterminer la toxicité et le rapport entre la dose et l'effet chez des espèces animales appropriées, soit le rat et le singe. Les effets notés touchaient surtout l'appareil digestif et le système nerveux central (SNC). Des tremblements et des convulsions sont survenus à une exposition plusieurs fois supérieure à celle qu'on observe chez l'humain. Ces changements étaient réversibles.

Toxicité aiguë

On a mené des études de toxicité aiguë par voie orale chez des rats (30, 100, 200 et 300 mg/kg) et des singes (3 mg/kg), ainsi que par voie intraveineuse chez des singes (0,08 à 0,3 mg/kg).

Les conclusions de l'étude ayant porté sur l'administration d'une dose unique à des rats intéressaient l'appareil digestif (diminution du poids corporel et selles molles) et le SNC (tremblements et convulsions). Les premiers signes nerveux se sont manifestés rapidement après l'administration de la dose, c'est-à-dire immédiatement ou dans un intervalle de 2,5 heures. Tous les effets observés avaient rétrocedé à la fin de la période d'observation de 14 jours. Un cas de mortalité a été recensé chez les rats ayant reçu 300 mg/kg par voie orale, une dose associée à une exposition quelque 300 fois supérieure à l'exposition prévue chez l'humain.

Chez le singe, la dose unique sans effet nocif observable (DSENO) s'est établie à 0,2 mg/kg (0,1 mg/kg, 2 f.p.j.), ce qui correspond à une exposition quelque 1,2 fois supérieure à l'exposition attendue chez l'humain. Dans une étude portant sur l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg par voie orale chez le singe, les effets observés étaient aussi de nature gastrointestinale (vomissements) et nerveuse (tremblements). Des modifications de l'électrocardiogramme (ralentissement de la fréquence cardiaque et diminution de l'intervalle QT et augmentation de l'intervalle PRQ et de l'onde P) ont également été constatées. Les signes cliniques (vomissements et tremblements) sont apparus après le gavage oral et l'administration intraveineuse à des expositions similaires environ 2 à 4 fois plus élevées que l'exposition prévue chez l'humain. Toutes les manifestations sont survenues dans un intervalle de 1 à 4 heures environ après l'administration de la dose et avaient disparu le lendemain.

*Toxicité chronique***Tableau 14 – Études centrales de toxicité chronique menées par gavage chez le rat et le singe**

Espèce	Durée	Dose (mg/kg/jour)
Rat		
	6 semaines	0,3; 3; 30
	3 mois	3; 10; 30
	6 mois	3; 10; 30
Singe		
	6 semaines	0,01; 0,05; 0,2 (0,1; 2 f.p.j.)
	3 mois	0,01; 0,05; 0,2 (0,1; 2 f.p.j.)
	9 mois	0,01; 0,05; 0,2 (0,1; 2 f.p.j.)
	9 mois	0,2 (0,1; 2 f.p.j.), 0,4 (0,2; 2 f.p.j.), 1,2 (0,6; 2 f.p.j.)

Rat

Chez le rat, la DSENO s'est établie à 10 mg/kg/jour durant les études de 3 et 6 mois, ce qui correspond à une concentration maximale (C_{max}) et à une aire sous la courbe (ASC) 68 et 50 fois supérieures, respectivement, à celles qu'on obtiendrait à la dose maximale recommandée chez l'humain. Durant ces 2 études, la DSENO a été notée en fonction de la diminution du poids corporel et de la prise alimentaire, imputées à un ralentissement de la motilité gastrique.

Au cours des études de 6 semaines et de 3 mois menées chez le rat à la dose de 30 mg/kg/jour (associée à une exposition quelque 75 à 140 fois plus élevée que celle attendue chez l'humain), les observations avaient trait à l'appareil digestif; la réduction du poids corporel et de la prise alimentaire ainsi que la dilatation intestinale cadraient avec un ralentissement de la motilité gastrique. À une dose d'au moins 10 mg/kg/jour (associée à une exposition de 40 à 65 fois supérieure environ à celle prévue chez l'humain), on a observé une légère augmentation des phosphatases alcalines, de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de la bilirubine totale. En outre, une nécrose de cellules hépatiques individuelles a été constatée durant une étude de 10 jours à la dose de 100 mg/kg/jour. À une dose de 30 mg/kg/jour ou plus, on a observé de légères augmentations de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Des modifications similaires ont été constatées chez des souris et lors d'autres études chez le rat, mais pas chez le singe. Les modifications en question pourraient être consécutives au stress engendré par une diminution de la prise alimentaire et par la déshydratation.

Au cours de l'étude de 6 mois menée chez le rat, les manifestations relevaient également de l'appareil digestif (diminution du poids corporel et de la prise alimentaire). Cette étude n'a pas révélé de modifications hépatiques importantes sur le plan biologique, comparativement aux études de plus courte durée, au cours desquelles des effets hépatiques minimes avaient été constatés.

Singe

Chez le singe cynomolgus, la DSENO s'est établie à 0,2 mg/kg/jour (0,1 mg/kg, 2 f.p.j.) durant la première étude de 9 mois. Aucun effet nocif n'a par ailleurs été observé au cours de la seconde étude de 9 mois effectuée à cette même dose faible. Une dose légèrement supérieure (0,4 mg/kg/jour) a donné lieu à des vomissements et à des selles molles sporadiques. À la dose de 0,2 mg/kg/jour, la C_{max} et l'ASC chez le singe étaient environ 3 fois supérieures à celles qu'on obtiendrait à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Aucune observation n'a été faite durant les études de 6 semaines et de 3 mois ni lors de la première étude de 9 mois à des doses pouvant atteindre 0,2 mg/kg/jour.

Au cours de la seconde étude de 9 mois menée chez le singe, des vomissements occasionnels ont été la principale constatation à la dose de 0,4 mg/kg/jour (0,2 mg/kg, 2 f.p.j.). Cette dose a provoqué la mort d'une femelle à la suite d'un mégacôlon secondaire à une torsion du côlon et à une nécrose ischémique. Le mégacôlon est une manifestation spontanée rare chez le singe. Dans ce cas précis, il découlait vraisemblablement d'un dysfonctionnement gastro-intestinal (selles molles) manifeste avant et pendant le traitement, bien qu'on ne puisse exclure un lien de cause à effet avec le traitement médicamenteux. Aucune torsion du côlon n'a été observée chez les autres singes traités à des doses équivalentes ou supérieures. Après 3 à 8 semaines de traitement à la dose de 1,2 mg/kg/jour (0,6 mg/kg, 2 f.p.j.) (approximativement de 10 à 12 fois l'exposition prévue chez l'humain), tous les animaux ont été euthanasiés ou retirés de l'étude en raison d'une chute du poids corporel (supérieure à 15 % chez 10 des 12 singes) associée à des vomissements et à une diminution de la prise alimentaire. Une baisse de 1 à 2 degrés de la température centrale a été observée (comme ce fut le cas lors d'une étude antérieure menée chez le singe à la dose de 0,6 mg/kg/jour, ainsi que chez la souris; la perturbation de la température corporelle est un effet bien connu de la nicotine). Il n'y a pas eu de conséquences microscopiques liées au traitement chez aucun des animaux. Le traitement a été interrompu, et les animaux qui avaient survécu à la dose de 1,2 mg/kg/jour (0,6 mg/kg, 2 f.p.j.) ont été suivis pendant plus ou moins 1 mois. Les signes cliniques se sont estompés, et le poids corporel perdu a été repris dans un intervalle de 1 mois.

Carcinogénèse : Des études de cancérogénicité à vie ont été menées sur des souris CD-1 et des rats Sprague-Dawley. Aucun signe d'effet cancérogène n'a été observé chez les souris à qui on a administré de la varénicline par gavage pendant 2 ans à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour (47 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après l'aire sous la courbe [ASC]). Les rats ont reçu de la varénicline (à raison de 1, de 5 et de 15 mg/kg/jour) par gavage pendant 2 ans. Chez les mâles (n = 65 par sexe, par groupe de traitement), on a constaté une augmentation de la fréquence des hibernomes (tumeur développée aux dépens de la graisse brune) à la dose moyenne (1 tumeur, 5 mg/kg/jour, 23 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après l'ASC) ainsi qu'à la dose supérieure (2 tumeurs, 15 mg/kg/jour, 67 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après l'ASC). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie chez l'humain. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé chez les rates.

Mutagenèse : La varénicline ne s'est pas révélée génotoxique, avec ou sans activation métabolique, dans le cadre des épreuves suivantes : test de mutation bactérienne d'Ames; test de mutation à l'HGPRT mené sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO); et tests d'aberrations cytogénétiques menés in vivo sur de la moelle osseuse de rat et in vitro sur des lymphocytes humains.

Fonction sexuelle/reproduction

Altération de la fertilité : On n'a observé aucun signe d'altération de la fertilité chez les rats Sprague-Dawley mâles et femelles ayant reçu du succinate de varénicline à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour (67 et 36 fois, respectivement, l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain, d'après l'ASC calculée à 1 mg, 2 f.p.j.). Une baisse de la fertilité a toutefois été notée chez les rejetons de rates gravides ayant reçu 15 mg/kg/jour de succinate de varénicline par voie orale (36 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain, d'après l'ASC calculée à 1 mg, 2 f.p.j.). Cette baisse n'était toutefois pas observable à la dose de 3 mg/kg/jour (9 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'humain, d'après l'ASC calculée à 1 mg, 2 f.p.j.).

RÉFÉRENCES

- Acri JB, Grunberg NE, Morse DE. Effects of nicotine on the acoustic startle reflex amplitude in rats. *Psychopharmacology* (Berl) 1991;104(2):244-8.
- Al-Hachim GM, Mahmoud FA. Prenatal nicotine and CNS development. *Epilepsia* 1985 NovDec; 26(6):661-5.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387(10037):2507-20.
- Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stable current or past major depression: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:390–400.
- Baldi A, Santini M, Mellone P, Esposito V, Groeger AM, Caputi M, *et al.* Mediastinal hibernoma: a case report. *J Clin Pathol* 2004 Sep;57(9):993-4.
- Burstein AH, Fullerton T, Clark DJ, Faessel HM. Pharmacokinetics, safety, and tolerability after single and multiple oral doses of varenicline in elderly smokers. *J Clin Pharmacol* 2006 Nov;46(11):1234-40.
- Cappelleri JC, Bushmakin AG, Baker CL, Merikle E, Olufade AO, Gilbert DG. Revealing the multidimensional framework of the Minnesota nicotine withdrawal scale. *Curr Med Res Opin* 2005 May;21(5):749-60.
- Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, *et al.* Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking-cessation. *J Med Chem* 2005 May 19;48(10):3474-7.
- Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, Treadow J, Yu C, Dutro MP, Park PW. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):687-94.
- Faessel HM, Smith BJ, Gibbs MA, Gobey JS, Clark DJ, Burstein AH. Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 2006 Sep;46(9):991-8.

Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, Rohrbacher K, Stolar M, Burstein AH. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* 2006 Dec;46(12):1439-48.

Faessel H, Ravva P, Williams K. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Varenicline in Healthy Adolescent Smokers: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study. *Clin Ther*. 2009;31(1):177-86.

Gonzales D, Hajek P, Pliamm, Nackerts, Tseng L-J, McRae TD, Treadow J. Retreatment with Varenicline for Smoking Cessation in Smokers Who Have Previously Taken Varenicline: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(3): 390-6.

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking-cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5;296(1):47-55.

Hughes JR, Keely JP, Niaura RS, Ossip-Klein DJ, Richmond RL, Swan GE. Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine Tob Res* 2003 Feb;5(1):13-25. Erratum in: *Nicotine Tob Res*. 2003 Aug;5(4):603.

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking-cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):56-63. Erratum in: *JAMA* 2006 Sep 20;296(11):1355.

Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci (Lond)* 1986 Sep;71(3):291-7.

Maskos U, Molles BE, Pons S, Besson M, Guiard BP, Guilloux JP, *et al*. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005 Jul 7;436(7047):103-7.

Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking-cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8.

Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, Obach BJ, O'Connell TN, Zandi KS, *et al*. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006 Jan;34(1):121-30.

Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking-cessation. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1571-7.

Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, St-Aubin LB, Russ C. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res*, 2012 Mar;14(3):343-50.

Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Cardiovascular Disease. A Randomized Trial. *Circulation* 2010, 121:221-229.

Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, *et al.* Pharmacological profile of the alpha(4)beta(2) nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking-cessation aid. *Neuropharmacology* 2006 Dec 6; [publication sur le Web avant impression : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.10.016>].

Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 Nov;36(11):2098-104.

SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob Res* 2002 May;4(2):149-59.

Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, Schwarz J, Deshpande P, Labarca C, *et al.* Nicotine activation of alpha4 receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004 Nov 5;306(5698):1029-32.

Tashkin D.P, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee T.C. Effects of varenicline on smoking cessation in mild-to-moderate COPD: A randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139(3): 591-599.

Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking-cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5;296(1):64-71.

Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J; Psychiatric Adverse Events in Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials of Varenicline. *Drug Saf* 2010; 33 (4):289-301.

Ward MM, Swan GE, Jack LM. Self-reported abstinence effects in the first month after smoking-cessation. *Addict Behav* 2001 May-Jun;26(3):311-27.

West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking-cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* 2005 Mar;100(3):299-303.

Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluation the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):654-60.

Monographie de produit – PrCHAMPIX^{MD} (comprimés de tartrate de varénicline à 0,5 mg et à 1 mg). Pfizer Canada inc. Numéro de contrôle : 221214. Date de révision : 22 janvier 2019

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-VARENICLINE
comprimés de varénicline
0,5 mg et 1 mg de varénicline (sous forme de tartrate de varénicline)

Veillez relire le présent dépliant chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation d'APO-VARENICLINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-VARENICLINE. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Quels renseignements importants dois-je connaître au sujet d'APO-VARENICLINE?

Lorsque vous tentez d'arrêter de fumer, avec ou sans l'aide d'APO-VARENICLINE, il se peut que vous présentiez des symptômes liés au sevrage de la nicotine, notamment :

- envie pressante de fumer,
- humeur dépressive,
- troubles du sommeil,
- irritabilité,
- frustration,
- colère,
- anxiété,
- difficulté de concentration,
- agitation,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- augmentation de l'appétit ou gain de poids.

Certaines personnes qui ont tenté de s'affranchir du tabac sans recourir à des médicaments ont même eu des pensées suicidaires. Parfois, l'arrêt du tabac peut entraîner une aggravation de problèmes de santé mentale existants, comme la dépression.

Problèmes de santé mentale

On a observé des effets secondaires graves chez certaines personnes qui ont pris APO-VARENICLINE pour arrêter de fumer, notamment

un changement de comportement ou de la pensée, de l'hostilité, de l'agitation, de l'agressivité, une humeur dépressive, ainsi que des pensées ou des comportements suicidaires. Ces symptômes sont survenus tant chez des personnes qui avaient des antécédents de problèmes de santé mentale que chez d'autres qui n'en avaient pas. Dans certains cas, ils sont apparus dès le début du traitement par APO-VARENICLINE, alors que dans d'autres, ils sont survenus après plusieurs semaines de traitement ou peu après la fin de celui-ci.

Avant de commencer à prendre un traitement antitabagique quel qu'il soit, y compris APO-VARENICLINE :

- dites à votre professionnel de la santé (médecin, pharmacien ou infirmière) si vous avez déjà souffert de dépression ou d'autres problèmes de santé mentale, et
- informez-le de tout symptôme préoccupant que vous avez eu lors de tentatives antérieures pour arrêter de fumer, avec ou sans l'aide d'un médicament

Informez vos amis et les membres de votre famille que vous tentez d'arrêter de fumer en prenant APO-VARENICLINE, et demandez-leur leur soutien et leur aide pour surveiller l'apparition de tout changement inhabituel dans votre comportement ou votre façon de penser.

La consommation d'alcool peut accroître le risque d'apparition de problèmes de santé mentale durant le traitement par APO-VARENICLINE.

Patients ayant des antécédents de problèmes de santé mentale (p. ex., dépression, anxiété, schizophrénie) :

Si vous avez eu des problèmes de santé mentale avant de commencer à prendre APO-VARENICLINE, votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant que vous tentez d'arrêter de fumer à l'aide d'APO-VARENICLINE. Si vous constatez une aggravation de vos symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé, parce qu'un réglage de la dose (d'APO-VARENICLINE ou des autres médicaments que vous prenez) pourrait se révéler efficace.

Tous les patients/généralités : Si vous êtes en proie à des symptômes graves tels que des idées, une humeur ou un comportement préoccupants et tout à

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

fait inhabituels, cessez immédiatement de prendre APO-VARENICLINE, consultez un médecin et informez votre professionnel de la santé de vos symptômes. Ces symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par APO-VARENICLINE dans de nombreux cas, mais ils ont parfois persisté. Il est essentiel que vous soyez suivi par votre professionnel de la santé jusqu'à ce que de tels symptômes disparaissent.

Réactions allergiques

Certaines personnes peuvent présenter des réactions allergiques à APO-VARENICLINE. Ces réactions, parfois mortelles, comprennent l'enflure du visage, de la bouche et de la gorge, lesquelles peuvent rendre la respiration difficile. Si vous éprouvez de tels symptômes, cessez de prendre APO-VARENICLINE et consultez un médecin de toute urgence.

Réactions cutanées graves

Certains utilisateurs d'APO-VARENICLINE peuvent présenter des réactions cutanées graves (p. ex., éruption cutanée, enflure, rougeur ou peau qui pèle). Certaines de ces réactions peuvent mettre la vie en danger. Si vous présentez une éruption cutanée et que votre peau pèle ou que vous avez des cloques dans la bouche, près des yeux ou des organes génitaux, cessez de prendre APO-VARENICLINE et consultez un médecin de toute urgence.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

APO-VARENICLINE est un médicament d'ordonnance employé pour aider les adultes motivés à cesser de fumer, en association avec un programme de counselling antitabagique.

Les effets de ce médicament

APO-VARENICLINE peut contribuer à atténuer l'envie de fumer et les symptômes de sevrage associés à l'abandon du tabac.

APO-VARENICLINE ne contient pas de nicotine, mais on a observé qu'il a un effet sur le type de récepteurs nicotiques présents dans le cerveau qui serait le plus étroitement lié à la dépendance au tabac. APO-VARENICLINE peut agir sur ces récepteurs de deux manières opposées : d'une part, il agit comme un substitut atténué de la nicotine; d'autre part, comme il se lie plus fortement aux récepteurs nicotiques que la nicotine elle-même, il empêche celle-ci de se lier à ses récepteurs. On croit qu'il s'agit là du mode d'action d'APO-VARENICLINE, du moins en partie.

On ne sait cependant pas exactement comment APO-VARENICLINE agit chez les humains.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre APO-VARENICLINE si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au tartrate de varénicline ou à l'un des autres ingrédients d'APO-VARENICLINE (voir la liste des ingrédients non médicinaux ci-après);
- suivez un traitement de remplacement de la nicotine (p. ex., timbres, gomme ou inhalateur). L'association d'APO-VARENICLINE avec un traitement de remplacement de la nicotine ne devrait pas améliorer vos chances d'abandon du tabac et pourrait entraîner plus d'effets indésirables qu'APO-VARENICLINE pris seul.

L'ingrédient médicinal

Tartrate de varénicline

Les ingrédients non médicinaux

Les ingrédients non médicinaux sont la cellulose microcristalline, le phosphate dibasique de calcium anhydre et le stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient les excipients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, et triacétine. Le comprimé à 1 mg contient également de la laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12 à 14 % comme colorant.

La présentation

APO-VARENICLINE est offert en comprimés pelliculés. Les comprimés à 0,5 mg sont blancs, et ceux à 1 mg sont bleus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser APO-VARENICLINE si vous :

- avez déjà souffert de dépression ou d'autres problèmes de santé mentale; votre professionnel de la santé surveillera votre état afin de déceler toute apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux durant votre traitement par APO-VARENICLINE;
- avez des problèmes de reins; si c'est le cas, il faudra peut-être réduire votre dose d'APO-VARENICLINE;

- souffrez de troubles du cœur ou des vaisseaux sanguins (affections cardiovasculaires);
- avez déjà eu des crises convulsives;
- souffrez d'un autre problème de santé, quel qu'il soit;
- êtes enceinte, prévoyez le devenir ou si vous allaitez (voir Grossesse et Allaitement ci-après);
- êtes diabétique; APO-VARENICLINE pourrait affecter la maîtrise de votre taux de sucre, que vous pourriez être obligé de vérifier plus souvent. Si vous observez des changements, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les changements subis par l'organisme lorsqu'on cesse de fumer, avec ou sans l'aide d'APO-VARENICLINE, peuvent modifier l'action d'autres médicaments. Par conséquent, vous devriez informer votre professionnel de la santé des médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines et les produits naturels. Il est particulièrement important que vous avisiez votre professionnel de la santé si vous prenez :

- o de l'insuline;
- o des médicaments contre l'asthme (théophylline);
- o un anticoagulant (warfarine).

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces médicaments lorsque vous ne fumerez plus.

Problèmes de santé mentale

Voir la section « **Quels renseignements importants dois-je connaître au sujet d'APO-VARENICLINE?** »

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Vous ne devez pas utiliser APO-VARENICLINE si vous êtes enceinte, car on ignore si APO-VARENICLINE est nocif pour l'enfant à naître.

Il vaut mieux cesser de fumer avant de devenir enceinte.

Allaitement

Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, vous devriez consulter votre

professionnel de la santé avant de prendre APO-VARENICLINE ou tout autre médicament.

L'emploi d'APO-VARENICLINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Blessures accidentelles, notamment dans le contexte de la conduite automobile et de l'utilisation de machines

Évitez les activités pouvant comporter des risques, comme la conduite automobile ou le maniement de machines dangereuses, tant et aussi longtemps que vous ne savez pas dans quelle mesure APO-VARENICLINE peut affecter vos capacités. Certains patients ont signalé avoir éprouvé de la somnolence, des étourdissements, des pertes de conscience, des convulsions ou des problèmes de concentration pendant qu'ils conduisaient.

Convulsions

Informez votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu des crises convulsives ou si vous souffrez d'épilepsie avant de commencer un traitement par APO-VARENICLINE. Certaines personnes ont signalé avoir eu des convulsions pendant le traitement par APO-VARENICLINE; parmi elles, certaines avaient des antécédents de crises convulsives, tandis que d'autres n'en avaient aucun.

Manifestations cardiaques ou vasculaires cérébrales

On a signalé l'apparition ou l'aggravation de troubles du cœur ou des vaisseaux sanguins (cardiovasculaires) chez des patients traités par la varénicline, surtout chez ceux qui souffraient déjà d'affections cardiovasculaires. À la lumière des renseignements disponibles à ce jour, il n'est pas possible de déterminer si APO-VARENICLINE augmente le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

Consultez votre professionnel de la santé si vous constatez des changements de nature cardiovasculaire durant le traitement par APO-VARENICLINE. Obtenez une aide médicale d'urgence si vous présentez des symptômes de crise cardiaque, notamment l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- malaise à la poitrine (pression, serrement, sensation de lourdeur ou douleur) qui persiste plus de quelques minutes ou qui s'estompe avant de réapparaître;

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- douleur ou inconfort à un ou aux deux bras, au dos, au cou, à la mâchoire ou à l'estomac;
- essoufflement, transpiration, nausées, vomissements ou sensation d'ébriété s'accompagnant d'un malaise à la poitrine.

Obtenez une aide médicale d'urgence si vous présentez des symptômes d'accident vasculaire cérébral, notamment l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- faiblesse soudaine ou engourdissement subit du visage, des bras ou des jambes, même temporaire;
- difficulté soudaine à parler ou à comprendre, ou confusion subite, même temporaire;
- troubles subits de la vision, même temporaires;
- maux de tête soudains, intenses et inhabituels;
- étourdissements – perte brusque d'équilibre, particulièrement en présence de l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessus.

Somnambulisme

Des cas de somnambulisme ont été signalés chez des patients qui prenaient APO-VARENICLINE et ont parfois entraîné des comportements susceptibles de nuire à la personne atteinte de somnambulisme ou à autrui, ou de causer des dégâts matériels. Si vous devenez somnambule, cessez de prendre APO-VARENICLINE et parlez-en à votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise d'alcool durant le traitement par APO-VARENICLINE peut accroître le risque de problèmes de santé mentale. Les cas qui ont été rapportés se caractérisaient par :

- **un comportement inhabituel et parfois agressif;**
- **des effets de l'alcool plus marqués que ceux qui étaient prévisibles compte tenu de la quantité d'alcool consommée;**
- **une amnésie (fait de ne plus se souvenir de ce qui s'est passé).**

Emploi d'APO-VARENICLINE en association avec d'autres traitements pour cesser de fumer

L'innocuité et les bienfaits de la prise simultanée d'APO-VARENICLINE et d'autres médicaments antitabac n'ont pas été étudiés. L'emploi d'APO-VARENICLINE n'est donc pas recommandé en association avec d'autres médicaments pour cesser de

fumer (p. ex., les traitements de remplacement de la nicotine). L'association d'APO-VARENICLINE avec un traitement de remplacement de la nicotine (p. ex., timbres, gomme ou inhalateur) ne devrait pas améliorer vos chances d'abandon du tabac et pourrait entraîner plus d'effets indésirables qu'APO-VARENICLINE pris seul.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous avez plus de chances de réussir à cesser de fumer si vous êtes motivé à le faire. Votre professionnel de la santé peut vous conseiller, vous encourager et vous recommander des sources de renseignements additionnels pour vous aider à atteindre votre but.

Pour accroître vos chances de succès, vous devriez prendre APO-VARENICLINE en association avec un programme de counselling et de soutien, selon les recommandations de votre professionnel de la santé. D'ailleurs, la varénicline a été jumelée à un programme de counselling dans les études cliniques. Les provinces offrent des services gratuits d'assistance téléphonique qui permettent d'obtenir en tout temps de l'information et du soutien de la part d'un spécialiste sur l'arrêt du tabac (lignes téléphoniques sans frais financées par le gouvernement). Vous pouvez obtenir ces numéros de téléphone sur le site Web de Santé Canada.

Prenez toujours APO-VARENICLINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

REMARQUE : Ce médicament vous a été prescrit personnellement, en tenant compte de votre état de santé. N'en donnez pas à quelqu'un d'autre.

Choix de votre date d'arrêt

Vous pourrez continuer de fumer durant les premiers jours de votre traitement, soit jusqu'à la date que vous vous êtes fixée pour arrêter, le temps que la concentration d'APO-VARENICLINE augmente suffisamment dans votre organisme.

Avec APO-VARENICLINE, vous avez trois possibilités pour ce qui est du choix de la date à laquelle vous cesserez de fumer. Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître l'option qui vous conviendrait le mieux :

- Date d'abandon fixe : vous fixez une date pour cesser de fumer et commencez à prendre APO-VARENICLINE de 8 à 14 jours (de 1 à 2 semaines) avant la date en question. Vous devez prendre APO-VARENICLINE pendant 12 semaines. Après 12 semaines de traitement, il se peut que votre professionnel de la santé vous recommande de poursuivre votre traitement par APO-VARENICLINE pendant 12 autres semaines.

Ou

- Date d'abandon souple : vous amorcez votre traitement par APO-VARENICLINE, puis cessez de fumer de 8 à 35 jours plus tard (c'est-à-dire entre la 2^e et la 5^e semaine de traitement). Vous devez prendre APO-VARENICLINE pendant 12 semaines. Après 12 semaines de traitement, il se peut que votre médecin vous recommande de poursuivre votre traitement par APO-VARENICLINE pendant 12 autres semaines.

Ou

- Abandon graduel : vous commencez à prendre APO-VARENICLINE et réduisez le nombre de cigarettes fumées avec l'objectif de cesser de fumer à la fin des 12 semaines de traitement. Par exemple, vous réduisez le nombre de cigarettes fumées de moitié à la 4^e semaine, vous réduisez de nouveau ce nombre de moitié (qui est maintenant de 25 %) à la 8^e semaine, puis vous cessez de fumer à la fin de la 12^e semaine. Vous pouvez cesser de fumer à tout moment avant la fin de la 12^e semaine de traitement si vous en êtes capable. Poursuivez le traitement pendant 12 autres semaines pour un total de 24 semaines de traitement.

Notez par écrit la date à laquelle vous commencerez à prendre APO-VARENICLINE, la date que vous vous êtes fixée pour arrêter de fumer et la date à laquelle prendra fin votre traitement, et gardez cette information bien en vue (par exemple, sur le réfrigérateur ou la boîte d'APO-VARENICLINE).

Essayez le plus possible de respecter la date d'arrêt que vous vous êtes fixée. Si vous cédez à la tentation de fumer après cette date, n'abandonnez pas. Chez certaines personnes, quelques semaines sont

nécessaires avant qu'APO-VARENICLINE fasse pleinement effet.

Options posologiques

APO-VARENICLINE doit être pris après un repas, avec un grand verre d'eau.

L'utilisation d'APO-VARENICLINE est toujours la même au cours de la première semaine de traitement, peu importe la dose prescrite. Elle est décrite dans le tableau ci-dessous.

Première semaine du traitement par APO-VARENICLINE

Jour	Dose
Du 1 ^{er} au 3 ^e jour	Un comprimé APO-VARENICLINE blanc (à 0,5 mg) une fois par jour.
Du 4 ^e au 7 ^e jour	Un comprimé APO-VARENICLINE blanc (à 0,5 mg) deux fois par jour, soit un le matin et un le soir, à la même heure environ chaque jour.

Après la première semaine, votre professionnel de la santé peut vous recommander de poursuivre à la dose de 0,5 mg 2 fois par jour (**OPTION 1**) ou d'augmenter la dose à 1 mg 2 fois par jour (**OPTION2**).

À partir de la 2^e semaine (jour 8), et pour le reste du traitement**OPTION 1 : poursuivre à la dose de 0,5 mg deux fois par jour**

Jour	Dose
Du 8 ^e jour jusqu'à la fin du traitement	0,5 mg deux fois par jour : Un comprimé APO-VARENICLINE blanc (à 0,5 mg) le matin et un le soir, à la même heure environ chaque jour.

Ou**OPTION 2 : passer à 1 mg deux fois par jour**

Jour	Dose
------	------

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Du 8 ^e jour jusqu'à la fin du traitement	1 mg deux fois par jour : Un comprimé APO-VARENICLINE bleu clair (à 1 mg) le matin et un le soir, à la même heure environ chaque jour.
---	--

antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

La dose maximale d'APO-VARENICLINE est de 1 mg deux fois par jour.

D'après le peu de données dont on dispose, les deux doses ne semblent pas différer quant au taux d'abandon du tabac ou à la fréquence des effets secondaires graves sur la santé mentale (votre professionnel de la santé pourra vous donner plus d'information à ce sujet).

Une discussion avec votre professionnel de la santé s'impose afin de choisir la dose qui vous convient le mieux.

Si nécessaire, la dose peut être modifiée selon la façon dont vous tolérez APO-VARENICLINE et l'efficacité perçue du traitement par vous et votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous aidera à déterminer la dose qui vous convient.

Votre professionnel de la santé pourra vous recommander de réduire graduellement la dose à la fin du traitement par APO-VARENICLINE, plutôt que d'interrompre brusquement l'utilisation du produit.

Puis-je fumer tout en prenant APO-VARENICLINE?

Vous pouvez continuer de fumer avant votre date d'arrêt.

Si vous fumez après la date d'abandon fixée, vos chances de briser votre dépendance à la nicotine diminueront.

Après avoir commencé à prendre APO-VARENICLINE, certaines personnes ont signalé un changement de goût des cigarettes.

Surdose

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-VARENICLINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre

Dose oubliée

Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée. Il est important de prendre APO-VARENICLINE régulièrement à la même heure chaque jour. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à condition que quelques heures seulement se soient écoulées depuis l'heure de prise prévue. Si le nombre d'heures écoulées dépasse les quelques heures ou si vous ne vous souvenez pas si vous avez pris ou non votre médicament, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure prévue.

Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Que vous preniez ou non un médicament pour cesser de fumer, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : dépression, irritabilité, frustration, colère, nervosité, impatience ou difficulté de concentration.

Votre appétit pourrait augmenter et vous pourriez prendre du poids.

Comme tous les médicaments, APO-VARENICLINE peut entraîner des effets indésirables, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Les effets indésirables fréquents d'APO-VARENICLINE sont généralement d'intensité légère ou modérée et se manifestent habituellement au cours des premières semaines du traitement. Voici certains des effets indésirables les plus fréquents dont vous devez être au courant :

- nausées et vomissements
- troubles du sommeil
- maux de tête
- rêves étranges (rêves pénétrants, inhabituels ou plus fréquents; faible risque de cauchemars)
- somnolence, fatigue et étourdissements
- constipation, diarrhée et flatulence

Problèmes de santé mentale

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Voir la section « **Quels renseignements importants dois-je connaître au sujet d'APO-VARENICLINE?** »

Cessez de prendre APO-VARENICLINE si vous êtes aux prises avec un sentiment inhabituel ou accru d'agitation, d'agressivité, d'humeur dépressive ou d'hostilité, si vous avez des hallucinations, ou si vous nourrissez des idées destructrices envers vous-même ou autrui. Parlez de ces symptômes à votre professionnel de la santé.

Réactions allergiques

Certaines personnes ont des réactions allergiques à APO-VARENICLINE. Ces réactions, parfois mortelles, comprennent l'enflure du visage, de la bouche (lèvres, gencives et langue) et de la gorge, lesquelles peuvent rendre la respiration difficile. Si vous éprouvez de tels symptômes, cessez de prendre APO-VARENICLINE et consultez un médecin de toute urgence.

Réactions cutanées graves

Certains utilisateurs d'APO-VARENICLINE peuvent présenter des réactions cutanées graves (p. ex., éruption cutanée, enflure, rougeur ou peau qui pèle). Certaines de ces réactions peuvent mettre la vie en danger. Si vous présentez une éruption cutanée et que votre peau pèle ou que vous avez des cloques dans la bouche, près des yeux ou des organes génitaux, cessez de prendre APO-VARENICLINE et consultez un médecin de toute urgence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique : rougeur, démangeaison, enflure de la peau, urticaire, sensation de brûlure ou de piquûre, enflure dans la région du cou ou toute difficulté à respirer que vous n'aviez pas avant d'utiliser ce médicament			√
Rare	Réactions cutanées graves : peau qui pèle ou éruption cutanée accompagnée de cloques près de la bouche, des yeux ou des organes génitaux			√
Rare	Problèmes de santé mentale		√	X (dans les cas graves ou s'il y a danger de comportement destructeur dirigé contre soi ou autrui)
Fréquence inconnue	Crise cardiaque : douleur à la			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
	poitrine souvent accompagnée d'une douleur à l'épaule gauche ou à la mâchoire, d'une sensation de serrement à la poitrine et de transpiration		
Fréquence inconnue	Accident vasculaire cérébral : faiblesse, perte de sensibilité dans les membres ou le visage, difficulté à parler, maladresse ou perte de vision		√
Fréquence inconnue	Crises convulsives : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables (convulsions)		√
Fréquence inconnue	Somnambulisme		√ (et cessez de prendre APO-VARENICLINE)

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-VARENICLINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez APO-VARENICLINE à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada, de l'une des façons suivantes :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**Pour en savoir davantage au sujet de APO-VARENICLINE :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health->

products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 09 avril 2019