

Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) geprüft und bestätigt. Eine endgültige Genehmigung durch die Europäische Kommission liegt noch nicht vor.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACOMPLIA® 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 20 mg Rimonabant.

Sonstige Bestandteile:

Eine Tablette enthält ca. 115 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Bikonvexe, tropfenförmige, weiße Tabletten mit der Prägung „20“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung einer Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder übergewichtiger Patienten (BMI > 27 kg/m²), die darüber hinaus einen oder mehrere Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt täglich eine Tablette zu 20 mg morgens vor dem Frühstück.

Die Behandlung sollte mit einer leicht hypokalorischen Diät begonnen werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rimonabant wurde über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren untersucht.

● Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis notwendig (siehe Abschnitt 5.2). ACOMPLIA sollte bei Patienten über 75 Jahre mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosis notwendig. ACOMPLIA sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. ACOMPLIA darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis notwendig (siehe Abschnitt 5.2). ACOMPLIA darf bei Patienten

mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche:

ACOMPLIA wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren auf Grund des Fehlens von Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillzeit.

Bestehende schwere depressive Erkrankung und/oder antidepressive Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

● Depressive Störungen

Depressive Erkrankungen oder Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen wurden bei bis zu 10 %, Suizidgedanken bei bis zu 1 % der Patienten, die Rimonabant erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit aktuell bestehenden oder anamnestisch bekannten Suizidgedanken und bei depressiven Störungen darf Rimonabant nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen der Behandlung im individuellen Fall überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Die Adipositas ist eine Erkrankung, die mit depressiven Störungen assoziiert sein kann. Depressive Störungen können verbunden sein mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, Selbstverletzung und Suizid.

Der verschreibende Arzt muss sorgfältig prüfen, ob der Patient in der Vergangenheit eine depressive Störung hatte, um das potenzielle Risiko bei einer Rimonabant-Behandlung abzuschätzen.

Besonders Patienten mit depressiven Störungen/Stimmungsänderungen in der Vorgeschichte (und Angehörige oder andere nahestehende Personen) sind darauf hinzuweisen, dass es notwendig ist, das Neuaufreten von derartigen Symptomen zu überwachen und sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Wenn eine Depression während der Therapie mit Rimonabant diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Rimonabant zu beenden.

● Andere psychiatrische Erkrankungen

Eine Behandlung mit Rimonabant wird bei Patienten mit unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen nicht empfohlen. Wenn eine psychiatrische Erkrankung während der Therapie mit Rimonabant diagnostiziert wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.

● Krampfanfälle

Rimonabant wurde bei Patienten mit einer antiepileptischen Behandlung nicht untersucht. In den klinischen Studien wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Krampfanfällen zwischen Rimonabant und Placebo beobachtet. Dennoch ist Rimonabant bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden, siehe auch Abschnitt 5.3.

● Beeinträchtigung der Leberfunktion

Rimonabant wird in der Leber metabolisiert, deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Pharmakokinetik und Unbedenklichkeit von Rimonabant ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden; daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

● Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion liegen begrenzte Erfahrungen vor, und bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Rimonabant darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

● Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rimonabant bei der Behandlung von Patienten über 75 Jahre wurden nicht ausreichend gezeigt. Rimonabant sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

● Ethnische Population

Die klinische Wirkung (Gewichtsreduktion) von Rimonabant bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe war geringer als bei Kaukasiern. Dies könnte durch eine höhere Rimonabant-Clearance verursacht sein, die zu einer geringeren Plasmakonzentration im Vergleich zu Kaukasiern führt (siehe Abschnitt 5.2).

● Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln

Rimonabant sollte in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon) mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.5).

● Lactose

ACOMPLIA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ACOMPLIA nicht einnehmen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Dosis von ACOMPLIA nicht zu steigern.

Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis (Myokardinfarkt oder Schlaganfall etc.) vor weniger als 6 Monaten waren von Studien mit Rimonabant ausgeschlossen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rimonabant wird *in vitro* sowohl durch CYP3A als auch durch Amidohydrolase-Stoffwechselwege (hauptsächlich hepatisch)

metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Inhibitoren führt zu einer erhöhten Exposition gegenüber Rimonabant. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Induktoren führt vermutlich zu einer verminderten Exposition gegenüber Rimonabant.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Wirkung von Rimonabant:

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (einem potenten CYP3A4-Inhibitor) erhöht die AUC von Rimonabant um 104 % (95 %-Vertrauensbereich: 40 %-197 %). Eine ähnliche Erhöhung der Exposition ist durch andere potente CYP3A4-Inhibitoren zu erwarten. Bei der gleichzeitigen Anwendung von ACOMPLIA und potenten CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon) ist Vorsicht geboten. Obwohl die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) nicht untersucht worden ist, wird angenommen, dass die gleichzeitige Gabe von potenten CYP3A4-Induktoren die Plasmakonzentration von Rimonabant reduzieren und zu einem Verlust an Wirksamkeit führen kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von Orlistat, Ethanol oder Lorazepam hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Rimonabant.

Einfluss von Rimonabant auf die Wirkung anderer Arzneimittel:

Der inhibitorische Effekt auf CYP2C8 wurde *in vivo* nicht untersucht. Rimonabant hatte jedoch einen geringen inhibitorischen Effekt auf CYP2C8 *in vitro*. Das inhibitorische Potenzial auf CYP2C8 *in vivo* scheint gering zu sein. Rimonabant hemmt oder induziert keine anderen CYP-Enzyme oder P-Glycoprotein (P-gp) *in vitro*. Diese Beobachtung wurde klinisch durch spezifische Interaktionsstudien bestätigt, in denen Midazolam (CYP3A4-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat) und Digoxin (ein P-gp-Substrat) untersucht wurden.

Die Steady-State-Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums mit einer Ethinyl-estradiol/Levonorgestrel-Kombination wurde durch die gleichzeitige Gabe von Rimonabant nicht signifikant verändert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden oder gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind nicht schlüssig, aber sie weisen auf mögliche schädliche Wirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine Anwendung in der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen. Patientinnen sollten ihren Arzt benachrichtigen, wenn sie während der Behandlung mit ACOMPLIA schwanger werden.

Rimonabant wurde in der Milch laktierender Ratten nachgewiesen. Rimonabant kann den Saugreflex unterdrücken. Es ist nicht bekannt, ob Rimonabant beim Menschen in die Muttermilch übertritt. ACOMPLIA ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Gastroenteritis		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Störungen, Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen, Angst, Reizbarkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Parasomnien	Paniksymptome, Ärger, Dysphorie, emotionale Verstimmungen, Suizidgedanken, Aggressivität, aggressives Verhalten	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Gedächtnisverlust, Schwindelgefühl, Hypoästhesie, Ischialgie	Lethargie	
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrosis	nächtliche Schweißausbrüche	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Tendonitis, Muskelkrämpfe, Muskelspasmen		
Allgemeine Erkrankungen		Asthenie/Ermüdbarkeit, grippaler Infekt		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz, Kontusion, Gelenkverstauchung		

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Kognitive Untersuchungen in Studien zur klinischen Pharmakologie zeigten, dass Rimonabant keine signifikanten Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten und keine sedierende Wirkung aufweist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von ACOMPLIA 20 mg wurde bei ungefähr 2500 Patienten untersucht, die in Studien eingeschlossen waren, die die metabolische und gewichtsreduzierende Wirkung bei übergewichtigen Patienten sowie bei Patienten mit einer Adipositas untersucht haben, und darüber hinaus bei 3800 Patienten in weiteren Indikationen. In placebokontrollierten Studien haben 15,7 % der Patienten unter Rimonabant die Behandlung auf Grund unerwünschter Wirkungen abgesetzt. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zum Absetzen führten, waren: Übelkeit, Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen, depressive Störungen, Angst und Schwindelgefühl.

Bei 3,2 % der Patienten mit einer Adipositas bzw. der übergewichtigen Patienten, die darüber hinaus einen oder mehrere Risikofaktoren aufwiesen, traten unter der Behandlung mit Rimonabant 20 mg depressive Störungen auf. Diese waren in der Regel leicht oder mittelschwer und waren in allen Fällen nach entsprechender Behandlung oder nach Absetzen von Rimonabant reversibel und zeigten kein unterschiedliches Erscheinungsbild im Vergleich mit den Fällen, die in den Kontrollgruppen auftraten.

Die folgende Tabelle zeigt die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Wirkungen in vier placebokontrollierten Studien bei Patienten, die zur Gewichtsreduktion und wegen begleitender Stoffwechselerkrankungen behandelt wurden. Die unerwünschten Wirkungen werden aufgeführt, wenn die Inzidenz statistisch signifikant höher war als die korrespondierende Placeborate (für unerwünschte Wirkungen ≥ 1 %) oder wenn sie klinisch relevant waren (für unerwünschte Wirkungen < 1 %).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10 %); häufig (≥ 1, < 10 %); gelegentlich (≥ 0,1, < 1 %); selten (≥ 0,01, < 0,1 %); sehr selten (< 0,01 %), nicht be-

Der Anteil der Patienten, der nach einem Jahr 5 % und 10 % seines Ausgangsgewichtes reduzierte, wird in der folgenden Tabelle in Prozent angegeben:

	Nicht-Diabetes-Studie		Diabetes-Studie	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Ausgangsgewicht (kg)	101	101	96	95
Probanden mit einer 5%igen Gewichtsreduktion	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Differenz (CI _{95 %})	31,1 % (28 %; 34 %)		34,9 % (28 %; 41 %)	
Probanden mit einer 10%igen Gewichtsreduktion	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Differenz (CI _{95 %})	19,2 % (17 %; 22 %)		14,2 % (10 %; 19 %)	

kannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 2.

In klinischen Studien bei anderen Indikationen wurden die folgenden unerwünschten Wirkungen häufig beobachtet:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sinusitis,
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Anorexie, verminderter Appetit,
- Erkrankungen des Nervensystems: Aufmerksamkeitsstörungen,
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Magenbeschwerden, Mundtrockenheit.

Laboruntersuchungen

ACOMPLIA induzierte keine Veränderungen von Laborwerten.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung mit Rimonabant sind begrenzt. In einer Verträglichkeitsstudie, in der einer begrenzten Anzahl von Personen Einmalgaben von bis zu 300 mg verabreicht wurden, wurden nur leichte Symptome beobachtet. Hierunter waren Kopfschmerzen, Euphorie, Müdigkeit und Schlaflosigkeit. Das pharmakokinetische Profil zeigt, dass ein Expositionsplateau bei 180 mg erreicht ist. Es gibt kein spezifisches Antidot für Rimonabant; daher sollten im Falle einer Überdosierung geeignete Maßnahmen eingeleitet werden. Die Behandlung sollte die üblichen Maßnahmen umfassen, die generell bei einer Überdosierung ergriffen werden, wie Freihalten der Atemwege, Beobachtung der kardiovaskulären Funktionen und allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

(noch nicht zugeteilt)

ATC-Code: (noch nicht zugeteilt)

Rimonabant ist ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor (CB₁)-Antagonist, der die pharmakologischen Wirkungen eines Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten *in vitro* und *in vivo* hemmt.

Das Endocannabinoidsystem ist ein physiologisches System, das im zentralen Nervensystem und peripheren Geweben einschließlich Adipozyten vorkommt und das die Energiebilanz, den Glucose- und Lipidstoffwechsel und das Körpergewicht steuert. In den Neuronen des mesolimbischen Systems moduliert es die Aufnahme von sehr schmackhaften, süßen oder fettreichen Nahrungsmitteln.

Ergebnisse klinischer Studien

Gewichtsreduktion

In den Phase-2- und Phase-3-Studien wurden insgesamt mehr als 6800 Patienten eingeschlossen. Die Patienten in den Phase-3-Studien hielten während der Studie eine kalorienreduzierte Ernährung ein, die von einem Ernährungsberater vorgegeben wurde. Die Patienten wurden angehalten, ihre körperliche Aktivität zu erhöhen. Die Patienten hatten bei Einschluss einen BMI ≥ 30 kg/m² oder BMI > 27 kg/m² und eine gleichzeitig bestehende Hypertonie und/oder Dyslipidämie. Etwa 80 % der Studienpopulation waren Frauen, 87 % Kaukasier und 9 % schwarzer Hautfarbe. Die Erfahrung bei Patienten über 75 Jahre und Orientalen/Asiaten ist begrenzt.

In drei Studien mit Patienten ohne Diabetes wurde eine signifikante mittlere Gewichtsreduktion vom Ausgangswert nach Anwendung von ACOMPLIA 20 mg über ein Jahr gezeigt. Die mittlere Gewichtsreduktion nach einem Jahr betrug für ACOMPLIA 20 mg 6,5 kg, bezogen auf den Ausgangswert, gegenüber 1,6 kg für die Placebogruppe (Differenz $-4,9$ kg CI_{95 %} $-5,3$; $-4,4$, $p < 0,001$). In einer Studie bei Typ-2-Diabetikern betrug die Gewichtsreduktion nach einem Jahr 5,3 kg in der ACOMPLIA-20-mg-Gruppe gegenüber 1,4 kg in der Placebogruppe (Differenz $-3,9$ kg CI_{95 %} $-4,6$; $-3,3$, $p < 0,001$).

Siehe oben stehende Tabelle.

Die Gewichtsreduktion wurde überwiegend in den ersten 9 Monaten der Behandlung erzielt.

Die Wirksamkeit von ACOMPLIA 20 mg für das Beibehalten der erreichten Gewichtsreduktion über bis zu 2 Jahren ist gezeigt worden. Die Gewichtsreduktion nach zwei Jahren war 5,1 kg in der Gruppe der Patienten, die mit ACOMPLIA 20 mg behandelt wurden, und 1,2 kg in der Placebogruppe (Differenz $-3,8$ kg; CI_{95 %} $-4,4$, $-3,3$; $p < 0,001$).

Rimonabant 20 mg verringerte das Risiko der erneuten Gewichtszunahme. Patienten, die ACOMPLIA 20 mg ein Jahr lang erhalten hatten, wurden danach entweder in eine ACOMPLIA-20-mg- oder in eine Placebogruppe re-randomisiert. Nach zwei Jahren zeigten die Patienten, die Rimonabant weiter einnahmen, eine mittlere gesamte Gewichtsreduktion von 7,5 kg, während die Patienten, die während des zweiten Jahres in die Placebogruppe re-randomisiert wurden, eine mittlere gesamte Gewichtsreduktion von 3,1 kg aufwiesen. Nach 2 Jahren betrug die Differenz in der gesamten Gewichtsreduktion zwischen ACOMPLIA und Placebo $-4,2$ kg (CI_{95 %} $-5,0$ %; $-3,4$, $p < 0,001$).

Die Behandlung mit Rimonabant führte zur signifikanten Reduktion des Taillenumfanges, eines charakteristischen Kennzeichens für intraabdominales Fett.

Die Wirkung auf das Körpergewicht war bei Männern wie bei Frauen gleich. In der limitierten Anzahl von Patienten mit schwarzer Hautfarbe war die Gewichtsreduktion geringer (mittlere Differenz zu Placebo $-2,9$ kg). Da in den Studien nur wenige Patienten über 75 Jahre und Asiaten/Orientalen vertreten waren, können für diese Patientengruppen keine definitiven Aussagen gemacht werden.

Gewichtsreduktion und weitere Risikofaktoren

In den Studien bei Patienten ohne Diabetes, in welchen eine gemischte Population von Patienten mit oder ohne (behandelte) Dyslipidämie eingeschlossen waren, wurde ein Anstieg des HDL-Cholesterins und ein Abfall der Triglyceride (zum Zeitpunkt ein Jahr) beobachtet. Unter Rimonabant 20 mg (Ausgangswert HDL-Cholesterin 1,24 mmol/l) wurde ein durchschnittlicher Anstieg des HDL-Cholesterins von 16,4 % gesehen im Vergleich zu 8,9 % unter Placebo (Ausgangswert des HDL-Cholesterins 1,21 mmol/l). Der Unterschied war statistisch signifikant (Differenz 7,9 % CI_{95 %} 6,6 %; 9,2 %, $p < 0,001$). Unter Rimonabant 20 mg wurde ein durchschnittlicher Abfall der Triglyceride von 6,9 % gesehen (Ausgangswert Triglyceride 1,62 mmol/l) im Vergleich zu einem Anstieg von 5,8 % unter Placebo (Ausgangswert der Triglyceride 1,65 mmol/l). Die Differenz war statistisch signifikant (Differenz $-13,3$ % CI_{95 %} $-16,5$; $-10,2$ %, $p < 0,001$). Es wird geschätzt, dass von den beobachteten Verbesserungen des HDL-Cholesterins und der Triglyceride bei Patienten, die Rimonabant 20 mg eingenommen hatten, etwa 50 % direkte Wirkungen von Rimonabant waren und etwa 50 % durch die Gewichtsreduktion erklärbar sind. Im Allgemeinen zeigte ACOMPLIA 20 mg keine signifikante Wirkung auf den Gesamt-Cholesterinspiegel oder den LDL-Cholesterinspiegel.

In der Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die entweder übergewichtig waren oder unter einer Adipositas litten und mit Metformin oder Sulfonylharnstoff behandelt waren, wurde eine Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes beobachtet. Die absolute Veränderung des HbA_{1c}-Wertes war $-0,6$ für Rimonabant 20 mg (Ausgangswert 7,2 %) und $+0,1$ unter Placebo (Ausgangswert 7,3 %). Die Diffe-

ACOMPLIA® 20 mg Filmtabletten sanofi aventis

renz war statistisch signifikant (Differenz $-0,7\%$, $C_{15\%} -0,80$; $-0,5$, $p < 0,001$). Die Veränderungen des HDL-Cholesterins und der Triglyceride in dieser Population waren vergleichbar zu den Veränderungen in den Populationen ohne Diabetes. Von der beobachteten Verbesserung des HbA1c-Wertes bei Patienten, die Rimonabant 20 mg eingenommen hatten, waren etwa 50 % durch direkte Wirkungen von Rimonabant bedingt und etwa 50 % durch die Gewichtsreduktion erklärbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Rimonabant ist bis ca. 20 mg nahezu dosisproportional. Bei Dosen über 20 mg steigt die AUC weniger als dosisproportional.

Resorption:

Rimonabant zeigt eine hohe Permeabilität *in vitro* und ist kein Substrat für das P-Glycoprotein. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rimonabant ist nicht bestimmt worden. Nach mehrfacher Gabe von 20 mg ein Mal täglich an Probanden im Nüchternzustand wurden maximale Plasmakonzentrationen von Rimonabant nach ca. 2 Stunden erreicht, die Steady-State-Plasmaspiegel wurden nach 13 Tagen erreicht ($C_{\max} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; $C_{\text{trough}} = 91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$ ng · h/ml). Die Rimonabant-Exposition im Steady State ist 3,3fach höher als die nach der ersten Gabe. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten bei höherem Körpergewicht weniger Schwankungen zwischen Peak- und Trough-Plasmakonzentrationen, aber keine Unterschiede in der Steady-State-AUC. Bei zunehmendem Gewicht von 65 auf 200 kg ist zu erwarten, dass C_{\max} um 24 % sinkt und dass C_{trough} um 5 % ansteigt. Die Zeit bis zur Erreichung des Steady State ist bei Patienten mit einer Adipositas infolge des höheren Verteilungsvolumens länger (25 Tage). Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass die Pharmakokinetik von Rimonabant bei gesunden Nichtrauchern vergleichbar ist mit der bei Patienten, die rauchen.

Einfluss der Nahrung:

Probanden, die Rimonabant entweder im Nüchternzustand erhielten oder nach einer fettreichen Mahlzeit, wiesen im Falle der Nahrungszufuhr eine um 67 % erhöhte C_{\max} bzw. um 48 % erhöhte AUC auf. In klinischen Studien wurde ACOMPLIA 20 mg morgens meist vor dem Frühstück verabreicht.

Verteilung:

Die humane Plasmaproteinbindung von Rimonabant *in vitro* ist hoch ($> 99,9\%$) und über einen großen Konzentrationsbereich nicht zu sättigen. Das scheinbare periphere Verteilungsvolumen von Rimonabant scheint mit dem Körpergewicht in Relation zu stehen. Patienten mit einer Adipositas haben offenbar ein höheres Verteilungsvolumen als normalgewichtige Probanden.

Biotransformation:

Rimonabant wird durch CYP3A und durch Amidohydrolase-Stoffwechselwege (hauptsächlich hepatisch) metabolisiert. Zirkulierende Metaboliten tragen nicht zur pharmakologischen Aktivität bei.

Elimination:

Rimonabant wird hauptsächlich durch Metabolisierung und anschließende biliäre Exkretion eliminiert. Nur ca. 3 % der Rimonabant-Dosis werden mit dem Urin eliminiert, während ca. 86 % der Dosis mit den Faeces als unveränderte Substanz und als Metaboliten ausgeschieden werden. Bei Patienten mit einer Adipositas ist die Eliminationshalbwertszeit wegen des größeren Verteilungsvolumens länger (ca. 16 Tage) als bei Patienten ohne Adipositas (ca. 9 Tage).

Besondere Patientengruppen:

Ethnische Population:

In Studien mit Einmalgabe und Mehrfachgabe waren C_{\max} und AUC von Rimonabant bei gesunden Japanern und Kaukasiern vergleichbar, wohingegen die Eliminationshalbwertszeit bei Japanern kürzer (3–4 Tage) als bei Kaukasiern (ca. 9 Tage) war. Der Unterschied in der Halbwertszeit war auf unterschiedliche periphere Verteilungsvolumina zurückzuführen, infolge des geringeren Körpergewichts von Japanern.

Patienten mit schwarzer Hautfarbe können eine bis zu 31 % geringere C_{\max} und eine um 43 % niedrigere AUC haben als Patienten anderer ethnischer Populationen.

Geschlecht:

Die Pharmakokinetik von Rimonabant ist bei weiblichen und männlichen Patienten vergleichbar.

Ältere Patienten:

Die Exposition bei älteren Patienten ist geringfügig höher als bei jüngeren Patienten. Auf Grund populationspharmakokinetischer Analysen (Altersspektrum 18–81 Jahre) wird geschätzt, dass ein 75-jähriger Patient eine um 21 % höhere C_{\max} und eine um 27 % höhere AUC hat als ein 40-jähriger Patient.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Eine leicht eingeschränkte Leberfunktion verändert die Rimonabant-Exposition nicht. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu ziehen. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Auswirkung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Rimonabant wurde nicht speziell untersucht. Populationspharmakokinetische Untersuchungen legen nahe, dass eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion die Pharmakokinetik von Rimonabant scheinbar nicht beeinflusst. Limitierte Daten legen nahe, dass Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion eine erhöhte Exposition haben (Anstieg der AUC um 40 %). Es liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschte Wirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet worden waren, die aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, wurden als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung bewertet: In Studien mit Nagern und Makaken wurden

sporadisch Konvulsionen beobachtet. Keine Konvulsionen wurden im Rahmen einer 3-monatigen Studie an Hunden beobachtet. In einigen, jedoch nicht in allen Fällen scheint der Beginn der Konvulsionen mit verfahrensbedingtem Stress wie dem Umgang mit den Tieren verbunden zu sein. Eine prokonvulsive Aktivität von Rimonabant wurde in einer von zwei sicherheitspharmakologischen Studien beobachtet. Eine Behandlung mit Rimonabant zeigte keine unerwünschten Wirkungen auf das EEG-Muster bei Ratten.

Eine erhöhte Inzidenz und/oder Schwere von klinischen Symptomen, die auf eine Berührungsempfindlichkeit hinweisen, wurde in Studien an Nagern beobachtet. Ein direkter Effekt von Rimonabant kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine Steatosis der Leber und ein dosisabhängiger Anstieg centrilobulärer Nekrosen wurde in Langzeitstudien bei Ratten beobachtet. Ein direkter Effekt von Rimonabant kann nicht ausgeschlossen werden.

In Standard-Fertilitätsstudien an weiblichen Ratten (Dosierung über 2 Wochen vor der Paarung) wurden bei der Anwendung von Rimonabant-Dosen, die maternale Toxizität hervorriefen (30 und 60 mg/kg/Tag), Zyklusstörungen, eine verminderte Bildung von Corpora lutea sowie ein verminderter Fertilitätsindex beobachtet. Wurde Rimonabant über einen längeren Zeitraum vor der Paarung (9 Wochen) gegeben, welcher eine Erholung von den initialen Effekten von Rimonabant erlaubte, so wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder Zyklusstörungen beobachtet. Hinsichtlich der Fortpflanzungsparameter wurden bei 30 mg/kg keine Unterschiede zwischen behandelten Tieren und Kontrollen beobachtet, bei 60 mg/kg wurden noch Effekte beobachtet (verminderte Anzahl von Corpora lutea, Einnistungen, Feten insgesamt und lebensfähigen Feten).

Bei embryofetalen Toxizitätsstudien an Kaninchen mit Dosierungen, die zu einer mit der klinischen Exposition vergleichbaren Exposition führten, wurden sporadisch Missbildungen beobachtet (Anenzephalie, Mikrophthalmie, erweiterte Ventrikel im Gehirn und Omphalozele). Obwohl bei diesen Dosierungen eine maternale Toxizität beobachtet wurde, kann ein Zusammenhang mit der Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Bei der Ratte wurden keine Missbildungen beobachtet, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen.

Der Einfluss von Rimonabant auf die prä- und postnatale Entwicklung wurde an der Ratte in Dosierungen von bis zu 10 mg/kg/Tag untersucht. Bei Jungtieren kam es behandlungsbezogen in der Zeit vor der Entwöhnungsperiode zu einer erhöhten Sterblichkeit. Die erhöhte Sterblichkeit der jungen Ratten wird möglicherweise verursacht durch das Unvermögen der Muttertiere zu säugen oder durch den Übertritt von Rimonabant in die Muttermilch und/oder durch die Hemmung des Saugreflexes, der, wie in der Literatur berichtet wird, bei neugeborenen Mäusen durch Endocannabinoid-Signalübertragung mittels CB_1 -Rezeptoren

initiiert wird. Es gibt Literaturberichte, dass sich sowohl bei Nagetieren als auch beim Menschen die räumliche Verteilung und die Dichte der CB₁-Rezeptoren im Gehirn während der Entwicklung verändern. Die mögliche Bedeutung dessen ist im Hinblick auf die Verabreichung eines CB₁-Antagonisten unbekannt. In einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte eine Exposition mit Rimonabant *in utero* und mittels Laktation keine Veränderungen beim Lernverhalten oder am Gedächtnis. Hingegen wurden nicht eindeutige Wirkungen von Rimonabant auf die motorische Aktivität und auf den akustischen Schreckreflex bei Jungtieren beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke,
Lactose-Monohydrat,
Povidon K 30 (E 1201),
Croscarmellose-Natrium (E 468),
Natriumdodecylsulfat (E 487),
mikrokristalline Cellulose (E 460),
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Tablettenüberzug:

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose 15 mPa·s (E 464),
Titanioxid (E 171),
Macrogol 3000.

Tablettenpolitur:

Carnaubawachs (E 903).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Bliesterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten.
70 × 1 Filmtablette in PVC-Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.
Opak weiße HDPE-Flaschen mit 28, 98 oder 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis
174 Avenue de France
F-75013 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/344/001 – 011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2007

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PACKUNGSGRÖSSEN

N 1	OP mit 28 Filmtabletten
N 2	OP mit 56 Filmtabletten
N 3	OP mit 98 Filmtabletten

KP

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0180/222 20 10*

Telefax: 0180/222 20 11*

E-Mail: callcenter.de@sanofi-aventis.com

*0,06 €/Anruf.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin