

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 20 mg di rimonabant.

Eccipienti:

le compresse contengono circa 115 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse biconvesse, a forma di lacrima, di colore bianco con "20" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come terapia aggiuntiva alla dieta ed all'esercizio fisico per il trattamento di pazienti obesi (indice di massa corporea $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), o in sovrappeso (indice di massa corporea $> 27 \text{ kg/m}^2$) in presenza di fattore(i) di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti il dosaggio consigliato è di una compressa da 20 mg al giorno, da assumere al mattino prima di colazione.

La terapia deve essere accompagnata da una dieta lievemente ipocalorica.

La sicurezza e l'efficacia di rimonabant non sono state studiate per periodi superiori a 2 anni di trattamento.

- **Popolazioni speciali**

Anziani

Negli anziani non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

ACOMPLIA deve essere impiegato con cautela nei pazienti di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica. ACOMPLIA deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica. ACOMPLIA non deve essere somministrato ai pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve e moderata (vedere paragrafo 5.2). ACOMPLIA non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Età pediatrica:

L'uso di ACOMPLIA non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Allattamento.

Depressione maggiore in corso e/o trattamento antidepressivo in corso (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

• *Disturbi depressivi*

Disturbi depressivi o alterazioni dell'umore con sintomi depressivi sono stati riportati fino al 10% e ideazione suicidaria fino al 1% dei pazienti trattati con rimonabant (vedere paragrafo 4.8).

Rimonabant non deve essere impiegato in pazienti che presentano ideazione suicidaria e/o una storia di ideazioni suicidarie e disturbi depressivi, a meno che nel singolo paziente si ritenga che i benefici del trattamento siano superiori a questi rischi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

L'obesità è una condizione che può essere associata a disturbi depressivi. I disturbi depressivi possono essere associati ad un rischio aumentato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio.

Il medico prescrittore deve attentamente accertarsi se il paziente ha avuto un disturbo depressivo in passato per valutare i rischi potenziali del trattamento con rimonabant.

Le reazioni depressive possono verificarsi in pazienti senza evidenti fattori di rischio, a parte la stessa obesità. Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, oltre la metà dei pazienti che hanno sviluppato tali reazioni sembrano averle avute entro 1 mese dall'inizio del trattamento, e circa l'80% entro 3 mesi.

I pazienti devono essere seguiti attivamente per segni e sintomi di disturbi psichiatrici, in particolare depressione dopo l'inizio del trattamento.

In caso di diagnosi di depressione in corso di terapia con rimonabant, il trattamento con rimonabant deve essere interrotto. Il paziente deve essere seguito e trattato adeguatamente.

I pazienti, specialmente quelli con una storia di disturbi depressivi / alterazioni dell'umore, (e i familiari o altre persone di riferimento) devono essere avvisati della necessità di monitorare l'insorgere di tali sintomi e rivolgersi immediatamente ad un medico se questi insorgono.

• *Altre condizioni psichiatriche*

La terapia con rimonabant non è raccomandata in pazienti con malattie psichiatriche non controllate.

In caso di diagnosi di malattie psichiatriche in corso di terapia con rimonabant il trattamento deve essere interrotto.

- *Epilessia*

Rimonabant non è stato studiato nei pazienti in trattamento per l'epilessia. Negli studi clinici non è stata rilevata alcuna differenza nell'incidenza di crisi epilettiche tra i pazienti che hanno ricevuto rimonabant e quelli trattati con il placebo. Tuttavia, rimonabant deve essere usato con cautela in questi pazienti, vedere anche paragrafo 5.3.

- *Funzionalità epatica ridotta*

Rimonabant viene metabolizzato per via epatica; pertanto va impiegato con cautela nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica. La farmacocinetica e la sicurezza di rimonabant non sono state studiate nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica; il suo impiego non è consigliato in questi pazienti.

- *Funzionalità renale ridotta*

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale e non vi sono dati nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. Rimonabant non deve essere impiegato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

- *Anziani*

Non sono state dimostrate l'efficacia e la sicurezza della terapia con rimonabant nei pazienti di età superiore ai 75 anni. Rimonabant deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

- *Origine etnica*

L'effetto terapeutico (perdita di peso) di rimonabant nei pazienti di razza nera è stato inferiore rispetto a quello osservato nei pazienti di razza caucasica. Questo potrebbe essere dovuto ad una più rapida eliminazione di rimonabant dall'organismo nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza caucasica, con una conseguente minor esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2).

- *Pazienti diabetici*

A causa degli effetti di rimonabant sui livelli di glicemia, quando rimonabant è somministrato a pazienti diabetici, si può verificare ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glicemia in questi pazienti.

- *Interazioni farmacologiche*

Rimonabant deve essere usato con cautela in associazione con potenti inibitori di CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

- *Lattosio*

Poiché le compresse di ACOMPLIA contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

È necessario informare i pazienti di non aumentare la dose di ACOMPLIA.

I pazienti che avevano avuto un evento cardiovascolare (infarto miocardico, ictus, ecc.) negli ultimi 6 mesi sono stati esclusi dagli studi clinici con rimonabant.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rimonabant è metabolizzato *in vitro* sia tramite la via di CYP3A che quella dell'amidoidrolasi (prevalentemente epatica). La somministrazione concomitante di inibitori di CYP3A4 determinerà un aumento dell'esposizione a rimonabant. Ci si attende che la somministrazione concomitante di induttori di CYP3A4 riduca l'esposizione a rimonabant.

Altri prodotti medicinali a potenziale effetto su rimonabant:

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (un potente inibitore di CYP3A4) ha aumentato l'AUC di rimonabant del 104% (intervallo di confidenza al 95%: 40% - 197%). Ci si attende un aumento paragonabile nell'esposizione con altri potenti inibitori di CYP3A4. Si consiglia cautela durante l'uso concomitante di ACOMPLIA e potenti inibitori di CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconoazolo, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodone).

Sebbene la somministrazione concomitante di induttori di CYP3A4 (per esempio rifampicina, fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina, iperico) non sia stata studiata, si prevede che la somministrazione concomitante di potenti induttori di CYP3A4 possa ridurre le concentrazioni plasmatiche di rimonabant e determinare una perdita di efficacia.

La somministrazione concomitante di orlistat, etanolo o lorazepam non ha avuto effetti significativi sui livelli plasmatici di rimonabant.

Farmaci che potrebbero essere influenzati da rimonabant:

Non è stato studiato l'effetto inibitorio su CYP2C8 *in vivo*. Tuttavia, *in vitro* rimonabant ha manifestato un lieve effetto inibitorio su CYP2C8. La potenziale inibizione di CYP2C8 *in vivo* appare essere bassa. Rimonabant non inibisce o induce altri enzimi CYP o la glicoproteina-P (P-gp) *in vitro*. Ciò è stato confermato in clinica da studi esplorativi specifici, in cui sono stati usati midazolam (un substrato per CYP3A4), warfarin (substrato per CYP2C9) e digossina (un substrato P-gp).

La farmacocinetica allo steady-state di un contraccettivo orale a base dell'associazione etinilestradiolo/ levonorgestrel non è stata modificata in modo significativo dalla somministrazione concomitante di rimonabant.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono studi adeguati o ben controllati sull'impiego di ACOMPLIA in donne in gravidanza. Gli studi su animali non hanno fornito risultati decisivi, ma suggeriscono che il farmaco possa avere effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'uso del farmaco in gravidanza non è consigliato. Le pazienti devono informare il medico se iniziano una gravidanza durante il trattamento con ACOMPLIA.

Rimonabant è stata individuato nel latte di ratte in allattamento e può inibire il riflesso di suzione. Non è noto se rimonabant viene escreto nel latte materno degli esseri umani. ACOMPLIA è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prove sugli effetti cognitivi negli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che rimonabant è privo di significativi effetti sedativi o sulle funzioni cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di ACOMPLIA 20 mg è stata valutata in circa 2.500 pazienti arruolati in studi per la valutazione degli effetti di rimonabant sul metabolismo e sul peso corporeo in pazienti obesi ed in sovrappeso, nonché in circa 3.800 pazienti in altre indicazioni. Negli studi controllati con placebo il tasso di sospensione dovuta a reazioni avverse era del 15,7% nei pazienti in terapia con rimonabant. Le reazioni avverse più frequenti che hanno causato la sospensione del trattamento sono state: nausea, alterazioni dell'umore con sintomatologia depressiva, patologie depressive, ansia e capogiri.

Sono stati segnalati disturbi depressivi nel 3,2% dei pazienti obesi o in sovrappeso con fattori di rischio associati, trattati con rimonabant 20 mg. Questi erano generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolti in tutti i casi dopo terapia correttiva oppure sospensione di rimonabant e non hanno mostrato caratteristiche che le differenziassero da quelle segnalate nei gruppi di controllo.

La tabella sottostante (tabella 1) riporta tutte le reazioni avverse la cui incidenza è stata superiore in modo statisticamente significativo a quella con il placebo (per eventi $\geq 1\%$) o considerati clinicamente rilevanti (per eventi $< 1\%$), emerse durante il trattamento in studi controllati con placebo in pazienti trattati per ottenere una perdita di peso corporeo e per i disturbi metabolici correlati.

Classificazione delle frequenze attese degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 10\%$); comune ($\geq 1, < 10\%$); non comune ($\geq 0,1, < 1\%$); raro ($\geq 0,01, < 0,1$); molto raro ($< 0,01\%$); non noto (non può essere stimato in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1:

Classificazione Sistemica Organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Gastroenterite		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia*	
Disturbi psichiatrici		Disturbi depressivi Alterazioni dell'umore con sintomi depressivi Ansia Irritabilità Nervosismo Disturbi del sonno Insonnia Parasonnie	Sintomi da panico Rabbia Disforia Disturbo emotivo Ideazione suicidaria Aggressività Comportamento aggressivo	Allucinazioni

Patologie del sistema nervoso		Perdita di memoria Capogiri Ipoestesia Sciatica Parestesia	Letargia Tremore	
Patologie vascolari		Vampate		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione notturna	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Tendinite Crampi muscolari Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento Influenza		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Contusioni Distorsioni articolari		

* la frequenza è basata solo su segnalazioni in pazienti diabetici obesi o in sovrappeso.

Negli studi clinici condotti in altre indicazioni, sono stati segnalati comunemente le seguenti reazioni avverse aggiuntive:

- infezioni ed infestazioni: sinusite
- disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, riduzione dell'appetito
- patologie gastrointestinali: disturbi gastrici, secchezza delle fauci.

Successivamente alla commercializzazione

Successivamente alla commercializzazione, sono state segnalate le seguenti ulteriori reazioni avverse (frequenza non nota):

- Disturbi psichiatrici: disturbi psicotici inclusi allucinazioni, ossessione e paranoia.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash.
- Patologie del sistema nervoso: convulsioni, disturbi dell'attenzione, cefalea.
- Patologie gastrointestinali: dolore addominale.

Eventi avversi di laboratorio

Non sono state segnalate alterazioni dei valori degli esami di laboratorio con ACOMPLIA.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con rimonabant in caso di sovradosaggio è limitata. In uno studio di tollerabilità con dose singola, sono state somministrate dosi fino a 300 mg ad un numero limitato di soggetti e sono stati segnalati solo sintomi di scarsa importanza. Questi comprendevano cefalea, euforia, affaticamento ed insonnia. Il profilo farmacocinetico dimostra che l'esposizione al farmaco raggiunge un plateau a 180 mg. Non vi è un antidoto specifico per rimonabant; pertanto, in caso di sovradosaggio è necessario istituire appropriate misure di supporto. Il trattamento deve essere costituito dalle misure generalmente impiegate per la gestione di un sovradosaggio, come il mantenimento della pervietà delle vie aeree, il monitoraggio della funzionalità cardiovascolare e misure generali sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco contro l'obesità
Codice ATC: A08AX01

Rimonabant è un antagonista selettivo del recettore dei cannabinoidi-1 (CB1), che inibisce gli effetti farmacologici degli agonisti dei cannabinoidi *in vitro* ed *in vivo*.

Il sistema endocannabinoide è un sistema fisiologico presente sia nel cervello che nei tessuti periferici (compresi gli adipociti), che esplica effetti sul bilancio energetico, sul metabolismo del glucosio e dei lipidi e sul peso corporeo, mentre nei neuroni del sistema mesolimbico modula l'assunzione di alimenti dolci o grassi di sapore altamente gradevole.

Risultati degli studi clinici

Gestione del peso corporeo

Negli studi clinici di fase 2 e 3 sono stati arruolati complessivamente oltre 6.800 pazienti. I pazienti negli studi di fase 3 hanno seguito durante lo studio una dieta restrittiva prescritta da un dietologo ed è stato loro consigliato di aumentare l'attività fisica. Al momento del reclutamento i pazienti avevano un indice di massa corporea (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oppure $> 27 \text{ kg/m}^2$ in presenza di ipertensione arteriosa e/o dislipidemia. Circa l'80% dei pazienti era di sesso femminile, 87% di razza caucasica ed il 9% di razza nera. L'esperienza nei pazienti di età > 75 anni e nella razza orientale/asiatica è modesta.

Nei 3 studi effettuati in pazienti non diabetici sono state dimostrate riduzioni medie significative del peso corporeo dopo un anno rispetto alla visita basale nel gruppo trattato con ACOMPLIA 20 mg rispetto al placebo. La perdita di peso media è stata pari a 6,5 kg rispetto alla visita iniziale dopo un anno di terapia con ACOMPLIA 20 mg rispetto ad una perdita di peso media di 1,6 kg con il placebo (differenza: -4,9 kg IC_{95%} -5,3; -4,4 p<0,001).

Le percentuali di pazienti che hanno perso il 5% ed il 10% del loro peso corporeo iniziale dopo un anno di terapia vengono riportate nella tabella 2:

Tabella 2:

	Studi in pazienti non diabetici		Studi in pazienti diabetici	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1.254	2.164	348	339
Peso al basale (kg)	101	101	96	95
Soggetti con un calo di peso del 5%	19,7%	50,8%	14,5%	49,4%
Differenza (IC al 95%)	31,1% (28%; 34%)		34,9% (28%; 41%)	
Soggetti con un calo di peso del 10%	7,8%	27,0%	2,0%	16,2%
Differenza (IC al 95%)	19,2% (17%; 22%)		14,2% (10%; 19%)	

La maggior perdita ponderale osservata è stata ottenuta entro i primi 9 mesi di terapia. ACOMPLIA 20 mg è stato efficace nel mantenere il calo ponderale per periodi fino a due anni. Il calo ponderale a due anni è stato di 5,1 kg nei pazienti trattati con ACOMPLIA 20 mg e di 1,2 kg in quelli trattati con placebo (differenza: -3,8 kg IC_{95%} -4,4; -3,3 p<0,001).

Rimonabant 20 mg ha ridotto il rischio di recupero del peso. I pazienti trattati con ACOMPLIA 20 mg per un anno sono stati nuovamente randomizzati ad ACOMPLIA 20 mg oppure al placebo. A due anni, i pazienti che hanno continuato con rimonabant hanno presentato un calo ponderale medio totale di 7,5 kg nei due anni, mentre i pazienti randomizzati nuovamente al placebo nel secondo anno hanno presentato un calo ponderale medio totale di 3,1 kg nei due anni. A due anni la differenza nel calo ponderale totale tra il gruppo ACOMPLIA ed il gruppo placebo era pari a -4,2 kg (IC_{95%} -5,0; -3,4 p<0,001).

Il trattamento con rimonabant è stato associato a riduzioni significative della circonferenza addominale, un noto indicatore di grasso intraaddominale.

Gli effetti sul peso corporeo sono apparsi simili in entrambi i sessi. Nel modesto gruppo di pazienti di razza nera la perdita di peso è stata meno pronunciata (differenza media rispetto al placebo -2,9 kg). Non è possibile trarre conclusioni riguardo agli effetti in pazienti di età superiore ai 75 anni o in quelli di razza orientale/asiatica a causa del basso numero di pazienti trattati.

Gestione del peso corporeo e fattori di rischio aggiuntivi.

Negli studi nei pazienti non diabetici, che rappresentavano una popolazione mista di soggetti con/senza (trattata) dislipidemia, è stato osservato un aumento di C-HDL ed una riduzione dei trigliceridi (ad un anno). L'aumento medio di C-HDL è stato pari al 16,4% con rimonabant 20 mg (valore basale di C-HDL 1,24 mmol/l), mentre con placebo vi è stato un aumento pari a 8,9% (valore basale di C-HDL 1,21 mmol/l). La differenza era statisticamente significativa (differenza 7,9% IC_{95%} 6,6%; 9,2% p<0,001). La riduzione media dei trigliceridi è stata pari al 6,9% con rimonabant 20 mg (valore basale dei trigliceridi 1,62 mmol/l), mentre con placebo vi è stato un aumento pari al 5,8% (valore basale dei trigliceridi 1,65 mmol/l). La differenza era statisticamente

significativa (differenza $-13,3\%$ IC_{95%} $-16,5$; $-10,2\%$ $p < 0,001$). E' stato stimato che nei pazienti trattati con rimonabant 20 mg circa la metà del miglioramento di C-HDL e dei trigliceridi osservato era al di là di quanto ci si potesse attendere dal solo calo ponderale.

In genere ACOMPLIA 20 mg non ha avuto un effetto significativo sui livelli di C totale o di C-LDL.

Nello studio nei pazienti in sovrappeso o obesi affetti da diabete di tipo 2 (RIO-Diabete) che erano in trattamento con metformina o sulfoniluree, sono stati rilevati miglioramenti di HbA1c e peso corporeo. La variazione assoluta di HbA1c ad un anno era pari a $-0,6$ con rimonabant 20 mg (valore basale $7,3\%$) e di $+0,1$ con il placebo (valore basale $7,2\%$). Le differenze erano statisticamente significative (differenza pari a $-0,7\%$, IC_{95%} $-0,80$; $-0,5$ $p < 0,001$).

Ad un anno, è stata rilevata una perdita media di peso corporeo di $5,3$ kg con Acomplia 20 mg rispetto ad una perdita di $1,4$ kg con placebo (Differenza $-3,9$ kg IC_{95%} $-4,6$; $-3,3$ $p < 0,001$). Le percentuali di pazienti che dopo 1 anno di trattamento hanno perso il 5% e il 10% del loro peso corporeo basale sono riportate in tabella 2.

In un secondo studio nel trattamento di pazienti obesi con diabete di tipo II mai trattati in precedenza (Serenade), la variazione assoluta di HbA1c (con un valore basale di $7,9\%$ in entrambi i gruppi) a sei mesi era $-0,8$ con rimonabant 20 mg e $-0,3$ con placebo (Differenza $-0,51$ IC_{95%} $-0,78$, $-0,24$ $p < 0,001$). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto un valore di HbA1c $< 7\%$ era 51% nel gruppo rimonabant e 35% nel gruppo placebo. La differenza nel cambiamento medio del peso corporeo fra i gruppi 20 mg e placebo era $3,8$ kg (IC_{95%} $-5,0$, $-2,6$ $p < 0,001$).

Le variazioni di C-HDL e dei trigliceridi in questa popolazione erano simili a quelle nella popolazione non diabetica. E' stato stimato che nei pazienti trattati con rimonabant 20 mg circa la metà del miglioramento di HbA1c era al di là di quanto ci si potesse attendere dal solo calo ponderale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fino a circa 20 mg la farmacocinetica di rimonabant è abbastanza proporzionale alla dose. Al di sopra dei 20 mg l'AUC è aumentata meno rispetto alla dose.

Assorbimento:

Rimonabant presenta un'elevata permeabilità *in vitro* e non è un substrato della P-gp. La biodisponibilità assoluta di rimonabant non è stata stabilita. In seguito a somministrazioni ripetute di 20 mg una volta al giorno a volontari sani a digiuno, il picco plasmatico di rimonabant è stato raggiunto in circa 2 ore con livelli plasmatici allo steady-state conseguiti entro 13 giorni ($C_{max} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; $C_{valle} = 91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2.960 \pm 268$ ng.h/ml). L'esposizione a rimonabant allo steady-state è $3,3$ volte superiore a quella osservata dopo la prima somministrazione. L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la differenza tra il picco plasmatico e la concentrazione plasmatica a valle si riduce man mano che aumenta il peso corporeo, mentre l'AUC allo stato stazionario non si modifica. In seguito ad un aumento del peso corporeo da 65 a 200 kg, si prevede che C_{max} diminuisca del 24% e che C_{valle} aumenti del 5% . Il tempo fino allo steady-state è più lungo nei pazienti obesi (25 giorni) a causa del maggiore volume di distribuzione in questi pazienti. L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha indicato che la farmacocinetica di rimonabant nei soggetti sani non fumatori è simile a quella nei pazienti fumatori.

Effetto del cibo:

La somministrazione di rimonabant a soggetti sani a digiuno o dopo un pasto ad alto contenuto lipidico ha mostrato che C_{max} ed AUC aumentano a stomaco pieno rispettivamente del 67% e del 48% . Negli studi clinici ACOMPLIA 20 mg è stato assunto al mattino, generalmente prima di colazione.

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche di origine umana da parte di rimonabant *in vitro* è elevato (> 99,9%) e non saturabile ad una ampia gamma di concentrazioni. Sembra che il volume di distribuzione periferico apparente di rimonabant sia correlato al peso corporeo; i pazienti obesi presentano un volume di distribuzione più elevato dei soggetti normopeso.

Biotrasformazione:

Rimonabant viene metabolizzato sia attraverso la via di CYP3A che di quella dell'amidoidrolasi (prevalentemente epatica) *in vitro*. I metaboliti circolanti non contribuiscono alla sua attività farmacologica.

Eliminazione:

Rimonabant viene eliminato principalmente per via metabolica, con successiva escrezione biliare dei metaboliti. Solo circa il 3% della dose di rimonabant viene eliminato nelle urine, mentre circa l'86% della dose viene escreto nelle feci sotto forma di composto immodificato e metaboliti. Nei pazienti obesi l'emivita di eliminazione è più lunga (circa 16 giorni) che nei pazienti non-obesi (circa 9 giorni) a causa di un maggiore volume di distribuzione.

Popolazioni speciali*Razza:*

Negli studi a dose singola e ripetuta, C_{max} e AUC di rimonabant erano simili nei soggetti sani di razza giapponese e caucasica, mentre l'emivita di eliminazione era più breve nei soggetti di razza giapponese (3-4 giorni) che nei soggetti di razza caucasica (circa 9 giorni). La differenza della emivita era dovuta a differenze nel volume di distribuzione periferico, dovute a loro volta al peso corporeo minore dei giapponesi.

I pazienti di razza nera possono presentare un C_{max} inferiore del 31% ed un AUC inferiore del 43% rispetto alle altre razze.

Sesso:

La farmacocinetica di rimonabant era simile nei due sessi.

Anziani:

I pazienti anziani presentano una esposizione lievemente superiore a quella dei pazienti giovani. In base ad una analisi farmacocinetica di popolazione (età dai 18 agli 81 anni) si stima che un paziente avente 75 anni di età presenti un C_{max} superiore del 21% ed una AUC superiore del 27% rispetto ad un paziente di 40 anni.

Pazienti con insufficienza epatica:

Una compromissione lieve della funzionalità epatica non altera la esposizione a rimonabant. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni riguardanti la farmacocinetica in caso di compromissione di grado moderato della funzionalità epatica. Non sono stati studiati pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

Pazienti con insufficienza renale:

L'effetto della funzionalità renale sulla farmacocinetica di rimonabant non è stata specificamente studiata. In base agli studi di farmacocinetica di popolazione, non sembra che la compromissione della funzionalità renale di entità lieve alteri la farmacocinetica di rimonabant. Alcuni dati suggeriscono che vi sia un aumento della esposizione nei pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (aumento della AUC del 40%). Non sono stati studiati pazienti con compromissione della funzionalità renale di entità grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: sono state osservate sporadicamente convulsioni in studi nei roditori e nei macachi. Non sono state osservate convulsioni nel cane nel corso di uno studio della durata di 3 mesi. In alcuni, ma non in tutti i casi, sembrava che la comparsa delle convulsioni fosse legata a stress procedurale, come il maneggiare gli animali. Un'attività proconvulsivante di rimonabant è stata riscontrata in uno dei due studi farmacologici per la valutazione della sicurezza. Non è stato osservato alcun effetto avverso del trattamento con rimonabant sul tracciato EEG nel ratto.

Un aumento della incidenza e/o della gravità dei segni clinici indici di aumento della iperestesia tattile è stato osservato in studi su roditori. Non è stato possibile escludere un effetto diretto di rimonabant.

Steatosi epatica è stata osservata negli studi a lungo termine nel ratto, nonché un aumento dose-dipendente della necrosi centrolobulare. Non è stato possibile escludere un effetto diretto di rimonabant.

Negli studi standard di fertilità nel ratto di sesso femminile (trattamento per 2 settimane prima dell'accoppiamento) è comparsa una ciclicità estrale anomala, nonché una riduzione dei corpi lutei e dell'indice di fertilità a dosi di rimonabant che hanno indotto tossicità materna (30 e 60 mg/kg/die). In seguito a trattamento per un periodo più lungo prima dell'accoppiamento (9 settimane) che ha permesso il recupero dagli effetti iniziali di rimonabant, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla ciclicità estrale. Per quanto riguarda i parametri riproduttivi, a 30 mg/kg, non sono state osservate differenze tra gli animali trattati ed i controlli, mentre a 60 mg/kg sono stati ancora osservati effetti (riduzione del numero di corpi lutei, di impianti, di feti totali e vitali).

Malformazioni sporadiche (anencefalia, micro-oftalmia, allargamento dei ventricoli cerebrali e onfalocela) sono state osservate in studi per la valutazione della tossicità embriofetale nel coniglio a dosaggi che hanno determinato livelli di esposizione paragonabili a quelli che si verificano nella pratica clinica. Sebbene sia stata osservata tossicità materna a questi dosaggi, non è possibile escludere un rapporto causale con il trattamento. Non sono state rilevate malformazioni correlate al trattamento nel ratto.

Gli effetti di rimonabant sullo sviluppo pre- e post-natale sono stati valutati nel ratto a dosaggi fino a 10 mg/kg/die. Vi è stato un aumento dose-dipendente della mortalità dei cuccioli nel periodo prima dello svezzamento. L'aumento della mortalità dei cuccioli potrebbe essere stato dovuto all'incapacità della madre di allattarli, all'ingestione di rimonabant nel latte e/o alla inibizione del riflesso di suzione. In letteratura si afferma che nel topo neonato segnali mediati dai recettori CB1 degli endocannabinoidi danno l'avvio a questo riflesso. E' stato riportato in letteratura anche che la distribuzione spaziale e la densità dei recettori CB1 nel cervello si modifica durante lo sviluppo sia nei roditori che nell'uomo. Non è noto se questo ha implicazioni importanti per il trattamento con un antagonista dei recettori CB1. In uno studio sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto, l'esposizione a rimonabant in utero e tramite allattamento non ha determinato alterazioni della capacità di apprendimento o della memoria, ma sono stati osservati effetti dubbi sulla attività motoria e sulla risposta ad uno stimolo uditivo improvviso nei cuccioli in seguito ad esposizione a rimonabant.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

amido di mais,
lattosio monoidrato,
povidone K30 (E1201)
croscarmellosa sodica (E468)
sodio laurilsolfato (E487)
cellulosa microcristallina (E460)
magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

lattosio monoidrato,
ipromellosa 15 mPa.s (E464)
titanio diossido (E171)
macrogol 3000

Laccatura delle compresse:

cera carnauba (E903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni con blister di PVC-alluminio contenenti 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 compresse rivestite con film.

Confezioni con blister monodose perforati di PVC-alluminio contenenti 70 x 1 compresse rivestite con film.

Flaconi in HDPE, color bianco, opachi contenenti 28, 98 e 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis
174 Avenue de France

F-75013 Paris
Francia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/344/001-011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
19 Giugno 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia
Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>