

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 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 ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) oder übergewichtiger Patienten ( $\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$ ), 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.

Auch bei Patienten, die – neben der Adipositas an sich – keine erkennbaren Risiken aufweisen, können depressive Reaktionen auftreten. Die seit der Markteinführung gewonnenen Erfahrungen zeigen, dass diese Reaktionen, wenn sie eintreten, bei mehr als der Hälfte der Patienten innerhalb des ersten Monats auftreten. Bei etwa 80 % der betroffenen Patienten geschieht dies innerhalb der ersten 3 Monate.

Patienten sollten nach dem Beginn der Behandlung aktiv auf Anzeichen und Symptome von psychiatrischen Erkrankungen, im Besonderen Depressionen, überwacht werden. Wenn eine Depression während einer Behandlung mit Rimonabant diagnostiziert wird muss die Behandlung mit Rimonabant beendet werden. Der Patient muss angemessen überwacht und behandelt werden.

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

- *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).

- *Patienten mit Diabetes*

Wenn Rimonabant bei Patienten mit Diabetes angewendet wird, kann auf Grund der Wirkungen von Rimonabant auf den Blutzuckerspiegel eine Hypoglykämie auftreten, (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels wird bei diesen Patienten empfohlen.

- *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 Ethinylestradiol/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).

#### **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 (Tabelle 1) zeigt die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Wirkungen in 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  $\geq 1$  %) oder wenn sie klinisch relevant waren (für unerwünschte Wirkungen  $< 1$  %).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 10$  %); häufig ( $\geq 1$ ,  $< 10$  %); gelegentlich ( $\geq 0,1$ ,  $< 1$  %); selten ( $\geq 0,01$ ,  $< 0,1$  %); sehr selten ( $< 0,01$  %), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1:

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Gastroenteritis		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypoglykämie*	
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, Parästhesie	Lethargie Tremor	
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		Tendinitis, Muskelkrämpfe, Muskelspasmen		
Allgemeine Erkrankungen		Asthenie/Ermüdbarkeit, grippaler Infekt		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz, Kontusion, Gelenkverstauchung		

\*Die Häufigkeit basiert nur auf Berichten von diabetischen Patienten mit einer Adipositas oder Übergewicht.

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 Gastrointestinaltrakts: Magenbeschwerden, Mundtrockenheit.

#### **Erfahrung seit der Markteinführung**

Zusätzlich wurden folgende unerwünschten Wirkungen seit der Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

- Psychiatrische Erkrankungen: Psychosen einschließlich Halluzinationen, Wahn und Paranoia.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Ausschlag.
- Erkrankung des Nervensystems: Konvulsionen, Aufmerksamkeitsstörungen, Kopfschmerz.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz.

#### **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: Antiadiposita  
ATC-Code: A08AX01

Rimonabant ist ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor (CB<sub>1</sub>)-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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder BMI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> 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<sub>95 %</sub> -5,3; -4,4, p < 0,001).

Der Anteil der Patienten, der nach einem Jahr 5 % und 10 % seines Ausgangsgewichtes reduzierte, wird in der folgenden Tabelle 2 in Prozent angegeben:

Tabelle 2:

	Nicht-Diabetes-Studie		Diabetes-Studie	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n <sub>ITT</sub>	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 <sub>95 %</sub> )	31,1 % (28 %; 34 %)		34,9 % (28 %; 41 %)	
Probanden mit einer 10%igen Gewichtsreduktion	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Differenz (CI <sub>95 %</sub> )	19,2 % (17 %; 22 %)		14,2 % (10 %; 19 %)	

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<sub>95 %</sub> -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<sub>95 %</sub> -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<sub>95</sub> % 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<sub>95</sub> % -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 (RIO-Diabetes), die entweder übergewichtig waren oder unter einer Adipositas litten und mit Metformin oder Sulfonylharnstoff behandelt waren, wurden Verbesserungen des HbA1c-Wertes und des Körpergewichtes beobachtet. Die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes war -0,6 für Rimonabant 20 mg (Ausgangswert 7,3 %) und +0,1 unter Placebo (Ausgangswert 7,2 %). Die Differenz war statistisch signifikant (Differenz -0,7 %, CI<sub>95</sub> % -0,80; -0,5, p < 0,001).

Nach einem Jahr betrug die Gewichtsreduktion 5,3 kg in der ACOMPLIA-20-mg-Gruppe gegenüber 1,4 kg in der Placebogruppe (Differenz -3,9 kg CI<sub>95</sub> % -4,6; -3,3, p < 0,001). Der Prozentanteil der Patienten, die in einem Jahr 5 % bzw. 10 % ihres Ausgangsgewichtes verloren, ist in Tabelle 2 angegeben.

In einer zweiten Studie bei Patienten mit einer Adipositas und mit bisher unbehandeltem Typ-2-Diabetes (SERENADE), war die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (mit einem Ausgangswert von 7,9 % für beide Gruppen) nach 6 Monaten -0,8 für Rimonabant 20 mg und -0,3 unter Placebo (Differenz -0,51 CI<sub>95</sub> % -0,78, -0,24 p<0,001). Der prozentuale Anteil der Patienten, der einen HbA1c-Wert von <7 % erreichte, betrug 51 % in der Rimonabant-Gruppe und 35 % in der Placebo-Gruppe. Die Differenz der mittleren Gewichtsänderung zwischen der 20 mg- und der Placebo-Gruppe lag bei 3,8 kg (CI<sub>95</sub> % -5,0, -2,6 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  $C_{\text{trough}}$  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 Berührungsüberempfindlichkeit 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<sub>1</sub>-Rezeptoren initiiert wird. Es gibt Literaturberichte, dass sich sowohl bei Nagetieren als auch beim Menschen die räumliche Verteilung und die Dichte der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im Gehirn während der Entwicklung verändern. Die mögliche Bedeutung dessen ist im Hinblick auf die Verabreichung eines CB<sub>1</sub>-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),  
Titandioxid (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-Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten.  
70 x 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**

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind:

Sanofi Winthrop Industrie, 30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 27166, F-37071 Tours Cedex 2, Frankreich

sanofi-aventis S.p.A., Strada Statale 17, Km 22, 67019 Scoppito (AQ), Italien

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift der Hersteller, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich sind, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber der Zulassung stellt sicher, dass ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem vor dem Inverkehrbringen des Arzneimittels etabliert ist.

Der Inhaber der Zulassung verpflichtet sich, die Studien und ergänzenden Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchzuführen, die im Pharmakovigilanzplan aufgeführt sind.

Ein aktualisierter Risikomanagementplan sollte entsprechend der CHMP-Richtlinie für Risikomanagementsysteme für Humanarzneimittel vorgelegt werden.



Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## A. ETIKETTIERUNG

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für die Packungsgrößen 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 und 98 Filmtabletten in Blisterpackungen

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACOMPLIA 20 mg Filmtabletten  
Rimonabant

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Rimonabant.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
70x1 Filmtablette  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/01/06/344/001  
EU/01/06/344/002  
EU/01/06/344/003  
EU/01/06/344/004  
EU/01/06/344/005  
EU/01/06/344/006  
EU/01/06/344/010  
EU/01/06/344/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**ACOMPLIA**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung für die Packungsgrößen 14, 28, 56, 84 und 98 Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ACOMPLIA 20 mg Filmtabletten  
Rimonabant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung für die Packungsgrößen 30, 70 x 1 und 90 Filmtablette/n**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ACOMPLIA 20 mg Filmtabletten  
Rimonabant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**Faltschachtel für die Packungsgrößen 28, 98 und 500 Filmtabletten in HDPE-Flaschen / Etikett der HDPE-Flaschen für die Packungsgrößen 28, 98 und 500 Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ACOMPLIA 20 mg Filmtabletten  
Rimonabant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 20 mg Rimonabant.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
500 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/01/06/344/007  
EU/01/06/344/008  
EU/01/06/344/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**ACOMPLIA**



Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### ACOMPLIA 20 mg Filmtabletten (Rimonabant)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Informieren Sie auch Angehörige oder andere nahestehende Personen über den Inhalt dieser Gebrauchsinformation.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist ACOMPLIA, und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von ACOMPLIA beachten?
3. Wie ist ACOMPLIA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ACOMPLIA aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST ACOMPLIA, UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Der Wirkstoff von ACOMPLIA ist Rimonabant. Rimonabant wirkt durch die Blockade spezifischer Rezeptoren in Gehirn und Fettgewebe. Diese Rezeptoren werden als CB1-Rezeptoren bezeichnet. ACOMPLIA wird zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung von adipösen (krankhaft fettleibigen) oder übergewichtigen Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Diabetes oder einem hohen Gehalt an Blutfetten, sogenannten Lipiden (Dyslipidämie, hauptsächlich Cholesterin und Triglyceride), angewendet.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ACOMPLIA BEACHTEN?**

**ACOMPLIA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie an einer Depression leiden,
- wenn Sie wegen einer Depression behandelt werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Rimonabant oder einen der sonstigen Bestandteile von ACOMPLIA sind,
- wenn Sie stillen.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ACOMPLIA ist erforderlich**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme dieses Arzneimittels,

- wenn Sie schon einmal eine Depression oder Suizidgedanken hatten,
- wenn Sie eine gestörte Leberfunktion haben,
- wenn Sie eine stark eingeschränkte Nierenfunktion haben,
- wenn Sie Diabetes haben (siehe Abschnitt 4),
- wenn Sie zurzeit wegen Epilepsie behandelt werden,
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind. Es liegen keine Informationen vor über die Anwendung von ACOMPLIA bei Personen unter 18 Jahren.

Schwerwiegende psychiatrische Ereignisse wie Depressionen oder Stimmungsänderungen wurden bei Patienten, die ACOMPLIA erhielten, berichtet (siehe Absatz „**WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**“).

Wenn bei Ihnen Symptome einer Depression (siehe unten) während der Behandlung mit ACOMPLIA auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt und brechen die Behandlung ab.

Anzeichen oder Krankheitserscheinungen die mit einer Depression verbunden sind können sein: Traurigkeit, Niedergeschlagenheit; Verlust des Interesses an Aktivitäten, die früher Freude gemacht haben; Ruhelosigkeit; Reizbarkeit; verlangsamte, gehemmte Aktivitäten; Konzentrationsschwäche; Angst; Schlaflosigkeit (Insomnia); Gedanken oder Andeutungen über den Tod oder Suizidgedanken. Informieren Sie Ihren Arzt wenn eines der oben beschriebenen Symptome auftritt oder sich verschlechtert nachdem die Behandlung begonnen wurde.

#### **Bei Einnahme von ACOMPLIA mit anderen Arzneimitteln**

Bei gleichzeitiger Einnahme bestimmter Arzneimittel (so genannter Hemmer von CYP3A4) ist die Wirksamkeit von ACOMPLIA erhöht. Solche Arzneimittel sind beispielsweise:

- Itraconazol (ein Arzneimittel gegen Pilze),
- Ketoconazol (ein Arzneimittel gegen Pilze),
- Ritonavir (ein Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion),
- Telithromycin (ein Antibiotikum),
- Clarithromycin (ein Antibiotikum),
- Nefazodon (ein Antidepressivum).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, wie beispielsweise Johanniskraut, Rifampicin (ein Antibiotikum), Arzneimittel zur Gewichtsabnahme, Arzneimittel zur Verbesserung der Blutfette, Arzneimittel gegen Diabetes und Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) oder einer Depression.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

ACOMPLIA sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Wenn Sie während der Einnahme von ACOMPLIA schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sind, oder eine Schwangerschaft planen, so nehmen Sie bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt auf.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht während der Stillzeit ein. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder wenn Sie planen, Ihren Säugling zu stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht zu erwarten, dass bei der empfohlenen Dosierung ACOMPLIA Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ACOMPLIA**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie ACOMPLIA daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### 3. WIE IST ACOMPLIA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie ACOMPLIA immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die übliche Dosis ist eine Tablette zu 20 mg, die ein Mal pro Tag morgens vor dem Frühstück eingenommen werden soll. Bitte schlucken Sie die Tablette unzerkaut.

Um besten Erfolg zu erzielen, sollten Sie eine kalorienverminderte Ernährung und ein Bewegungsprogramm beginnen und fortführen. Ihr Arzt sollte die Art der Ernährungsumstellung und das Ausmaß der benötigten Bewegung empfehlen, die an Ihre persönlichen Umstände und Ihren allgemeinen Gesundheitszustand angepasst sind.

**Bei Einnahme von ACOMPLIA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**  
ACOMPLIA sollte ein Mal täglich morgens vor dem Frühstück eingenommen werden.

**Wenn Sie eine größere Menge von ACOMPLIA eingenommen haben, als Sie sollten**  
Wenn Sie mehr ACOMPLIA eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**Wenn Sie die Einnahme von ACOMPLIA vergessen haben**  
Wenn Sie merken, dass Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie das Arzneimittel bitte unverzüglich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann ACOMPLIA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (mehr als 1 von 10) traten bei mit ACOMPLIA behandelten Patienten auf:  
Übelkeit und Infektion der oberen Atemwege.

Häufig (weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100) traten bei mit ACOMPLIA behandelten Patienten auf:

Magenverstimmung, Erbrechen, Schlafstörungen, Nervosität, Depression, Reizbarkeit, Schwindelgefühl, Durchfall, Angst, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Muskelkrämpfe, Ermüdbarkeit, Neigung zu blauen Flecken, Sehnenschmerzen und -entzündung (Tendinitis), Gedächtnisverlust, Rückenschmerzen (Ischialgie), veränderte Empfindlichkeit (verminderte Empfindung oder ungewöhnliches Brennen oder Kribbeln) an Händen und Füßen, Hitzewallungen, Sturz, grippale Infekte, Gelenkverstauchungen.

Gelegentlich (weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000) traten bei mit ACOMPLIA behandelten Patienten auf:

Schläfrigkeit (Lethargie), Tremor, Nachtschweiß, Paniksymptome, Schluckauf, Ärger, Ruhelosigkeit (Dysphorie), Verstimmung, Suizidgedanken, Aggressivität oder aggressives Verhalten, Hypoglykämie (niedriger Blutzuckerwert).

Selten (weniger als 1 von 1000) traten bei mit ACOMPLIA behandelten Patienten auf:  
Halluzinationen.

Nach der Markteinführung wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):  
Krampfanfälle, Aufmerksamkeitsstörungen, Wahn (Irrglaube), Paranoia, Ausschlag, Kopfschmerz und Bauchschmerzen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. WIE IST ACOMPLIA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was ACOMPLIA enthält

- Der Wirkstoff ist: Rimonabant. Eine Filmtablette enthält 20 mg Rimonabant.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
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), Titandioxid (E 171), Macrogol 3000.  
Tablettenpolitur: Carnaubawachs (E 903).

### Wie ACOMPLIA aussieht und Inhalt der Packung

ACOMPLIA 20 mg sind tropfenförmige, weiße Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf einer Seite.

ACOMPLIA ist in Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Tabletten erhältlich, in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen mit 70 x 1 Tablette und in weißen Plastikflaschen mit 28, 98 oder 500 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankreich

**Hersteller**

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36, avenue Gustave Eiffel – BP 27166  
F-37071 Tours Cedex 2  
Frankreich

sanofi-aventis S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ)  
Italien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**België /Belgique/ Belgien**  
sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**  
sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
sanofi-aventis S.p.A.  
Tel : +39 02 393 91

**Luxembourg/Luxemburg**  
sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 - 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 541 46 00

**Portugal**  
sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 103 777

**Suomi/Finland**  
sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Sverige**  
sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**  
sanofi-aventis  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Lietuva**  
UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen