

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACOMPLIA 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 20 mg rymonabantu.

Substancje pomocnicze:

tabletki zawierają około 115 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Dwuwypukłe białe tabletki w kształcie łzy, z wytłoczonym napisem "20" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Jako środek uzupełniający dietę i wysiłek fizyczny w leczeniu pacjentów z otyłością (wskaźnik masy ciała [ang. *body mass index*, BMI] ≥ 30 kg/m² pc.) albo z nadwagą (BMI > 27 kg/m² pc.) ze związanym(-i) z nią czynnikiem(-ami) ryzyka, takim(-i) jak cukrzyca typu 2 lub dyslipidemia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U dorosłych zalecane dawkowanie to jedna tabletka 20 mg na dobę, przyjmowana rano przed śniadaniem.

Leczenie należy wprowadzać wraz z dietą umiarkowanie ograniczającą spożycia kalorii.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rymonabantu przy stosowaniu przez okres ponad 2 lat.

- Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Preparat ACOMPLIA należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Preparat ACOMPLIA należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Preparatu ACOMPLIA nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Preparatu ACOMPLIA nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

Preparatu ACOMPLIA nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią.

Duża depresja i (lub) przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Zaburzenia depresyjne*

Zaburzenia depresyjne albo zaburzenia nastroju z objawami depresyjnymi były zgłaszane przez do 10% pacjentów, a myśli samobójcze u do 1% pacjentów przyjmujących rymonabant (patrz punkt 4.8). U pacjentów z aktualnie występującymi myślami samobójczymi i (lub) myślami samobójczymi w wywiadzie i zaburzeniami depresyjnymi nie wolno stosować rymonabantu, z wyjątkiem przypadków, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem u danego pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.8). Otyłość jest stanem, który może być związany z zaburzeniami depresyjnymi. Zaburzenia depresyjne mogą być związane ze zwiększeniem ryzyka myśli samobójczych, samouszkodzenia i samobójstwa.

Lekarz przepisujący lek powinien starannie zbadać, czy u pacjenta w przeszłości występowały zaburzenia depresyjne, w celu określenia potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem rymonabantem.

Reakcje depresyjne mogą wystąpić u pacjentów, u których nie stwierdza się wyraźnych czynników ryzyka, poza obecnością samej otyłości. Po wprowadzeniu leku do obrotu, u ponad połowy pacjentów, u których wystąpiły takie reakcje, pojawiły się one w ciągu 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, zaś u około 80% pacjentów reakcje te nastąpiły w ciągu 3 miesięcy. Pacjentów należy aktywnie monitorować w kierunku objawów zaburzeń psychicznych, szczególnie depresji, po rozpoczęciu leczenia. W razie rozpoznania depresji podczas leczenia rymonabantem należy przerwać stosowanie tego leku. Pacjenta należy monitorować i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Pacjentów, zwłaszcza z zaburzeniami depresyjnymi lub zaburzeniami nastroju w wywiadzie (oraz pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym) należy poinformować o konieczności obserwacji w kierunku występowania tego rodzaju zaburzeń oraz natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ich wystąpienia.

- *Inne zaburzenia psychiczne*

Nie zaleca się stosowania rymonabantu u pacjentów z niewyrównaną chorobą psychiczną.

W razie rozpoznania choroby psychicznej podczas terapii rymonabantem należy przerwać stosowanie tego leku.

- *Drgawki*

Nie badano rymonabantu u pacjentów leczonych na padaczkę. W badaniach klinicznych nie stwierdzono różnicy częstości występowania drgawek u pacjentów przyjmujących rymonabant i placebo. Niemniej jednak, rymonabant należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów, patrz także punkt 5.3.

- *Zaburzenie czynności wątroby*

Rymonabant jest metabolizowany w wątrobie i dlatego zaleca się ostrożność u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki i bezpieczeństwa rymonabantu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zalecana się stosowania preparatu u tych pacjentów.

- *Zaburzenie czynności nerek*

Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek są ograniczone i brak jest danych dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Rymonabantu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2).

- *Osoby w wieku podeszłym*

Nie określono wystarczająco skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rymonabantu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Rymonabant należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Rasa*

Działanie kliniczne rymonabantu (zmniejszenie masy ciała) u pacjentów rasy czarnej było mniejsze niż u rasy kaukaskiej. Może to być spowodowane występowaniem większego klirensu rymonabantu z mniejszą ekspozycją na preparat niż u osób rasy kaukaskiej (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci z cukrzycą*

Ze względu na wpływ rymonabantu na stężenie glukozy we krwi, u pacjentów z cukrzycą przyjmujących rymonabant może wystąpić hipoglikemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi w tej grupie pacjentów.

- *Interakcje z innymi lekami*

Rymonabant należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, telitromycyna, klarytromycyna, nefazodon) (patrz punkt 4.5).

- *Laktoza*

Ponieważ tabletki ACOMPLIA zawierają laktozę, nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Pacjentów należy pouczyć, że nie wolno zwiększać dawki preparatu ACOMPLIA.

Z badań rymonabantu wykluczono pacjentów, u których w okresie poprzedzających 6 miesięcy wystąpiło zdarzenie ze strony układu krążenia (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, itd.).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Rymonabant jest metabolizowany *in vitro* zarówno szlakami z udziałem CYP3A, jak i amidohydrolazy (głównie wątrobowej). Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4 spowoduje zwiększenie ekspozycji na rymonabant. Należy się spodziewać, że równoczesne podawanie leków pobudzających CYP3A4 zmniejszy ekspozycję na rymonabant.

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na rymonabant:

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (silnie działający inhibitor CYP3A4) zwiększało AUC rymonabantu o 104% (95% przedział predykcji: 40% - 197%). Należy się spodziewać podobnego zwiększenia ekspozycji przy stosowaniu innych silnie działających inhibitorów CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania leku ACOMPLIA i silnie działających inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, telitromycyna, klaritromycyna, nefazodon).

Wprawdzie nie przeprowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem leków pobudzających aktywność CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny), jednak należy spodziewać się, że równoczesne podawanie leków o silnym działaniu pobudzającym aktywność CYP3A4 może zmniejszać stężenie rymonabantu w osoczu krwi i prowadzić do utraty skuteczności.

Równoczesne podawanie orlistatu, etanolu lub lorazepamu nie miało znamiennego wpływu na stężenia rymonabantu w osoczu krwi.

Możliwość wpływu rymonabantu na inne produkty lecznicze:

Nie badano działania hamującego na CYP2C8 *in vivo*. Niemniej jednak, rymonabant miał łagodne działanie hamujące na CYP2C8 *in vitro*. Wydaje się, że potencjalne działanie hamujące na CYP2C8 *in vivo* jest małe. Rymonabant nie hamuje ani nie pobudza innych enzymów układu cytochromu P lub glikoproteiny P (P-gp) *in vitro*. Potwierdzono to klinicznie podczas szczególnych badań z użyciem midazolamu (substrat CYP 3A4), warfaryny (substrat CYP 2C9) i digoksyny (substrat P-gp). Równoczesne podawanie rymonabantu nie miało znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel, w warunkach stanu równowagi.

4.6 Cięża i laktacja

Brak jest właściwych badań lub badań z odpowiednią grupą kontrolną u kobiet w ciąży. Dane z badań na zwierzętach nie są jednoznaczne, ale wyniki wskazują na możliwe szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego nie zaleca się stosowania leku u kobiet w ciąży. Pacjentki powinny poinformować lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę podczas leczenia preparatem ACOMPLIA.

Rymonabant wykryto w mleku samic szczura w okresie laktacji. Rymonabant może hamować odruch ssania. Nie wiadomo, czy rymonabant przenika do mleka kobiecego. Preparat ACOMPLIA jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Badania nad funkcjami poznawczymi w ramach badań z zakresu farmakologii klinicznej wykazały, że rymonabant jest pozbawiony jakiegokolwiek znamionnego wpływu na funkcje poznawcze lub działania sedatywnego.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu ACOMPLIA 20 mg określono u około 2500 pacjentów, uczestniczących w badaniach sprawdzających efekty metaboliczne i utratę masy ciała u pacjentów z nadwagą lub otyłością, oraz u około 3800 pacjentów z innymi wskazaniem. W badaniach kontrolowanych placebo, wskaźnik przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych wynosił 15,7% wśród pacjentów otrzymujących rymonabant. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które były przyczyną przerwania leczenia były: nudności, zmiany nastroju z objawami depresji, zaburzenia depresyjne, lęk i zawroty głowy.

Zaburzenia depresyjne zgłaszano u 3,2% pacjentów otyłych, lub pacjentów z nadwagą z towarzyszącym(-i) czynnikiem(-ami) ryzyka, leczonych rymonabancem 20 mg. Były one zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone i we wszystkich przypadkach ustępowały po zastosowaniu leczenia albo przerwaniu stosowania rymonabancu i nie różniły się pod względem charakterystyki w porównaniu ze zgłaszanymi w grupach kontrolnych.

Poniższa tabela (tabela 1) przedstawia wszystkie rodzaje działań niepożądanych wymagające leczenia z badań kontrolowanych placebo u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia masy ciała i związanych zaburzeń metabolicznych, kiedy ich częstość występowania była statystycznie znamionnie większa niż odpowiadająca częstość w grupie placebo (dla zdarzeń $\geq 1\%$), lub gdy uznano je za klinicznie istotne (dla zdarzeń $< 1\%$).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 10\%$); często ($\geq 1, < 10\%$); niezbyt często ($\geq 0,1, < 1\%$); rzadko ($\geq 0,01, < 0,1\%$); bardzo rzadko ($< 0,01\%$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie żołądka i jelita		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipoglikemia*	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia depresyjne Zmiany nastroju z objawami depresyjnymi Lęk Drażliwość Nerwowość Zaburzenia snu Bezsennność Parasomnie	Objawy lęku napadowego Gniew Dysforia Zaburzenia emocjonalne Myśli samobójcze Agresywność Agresywne zachowanie	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Utrata pamięci Zawroty głowy Niedoczulica Rwa kulszowa Parestezja	Letarg Drżenie	
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Nadmierne pocenie się	Nocne poty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zapalenie ścięgien Skurcze mięśni Długotrwałe skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne		Oslabienie/zmęczenie Grypa		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadek Obrażenie Skrećenie stawu		

*Częstość występowania tylko na podstawie zgłoszeń u pacjentów z nadwagą lub otyłością chorych na cukrzycę.

W badaniach klinicznych dotyczących innych wskazań, często zgłaszano następujące inne rodzaje działań niepożądanych:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie zatok,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu,
- zaburzenia żołądka i jelit: dyskomfort żołądka, suchość w ustach.

Po wprowadzeniu do obrotu

Ponadto po wprowadzeniu do obrotu były zgłaszane następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana):

- Zaburzenia psychiczne: zaburzenia psychotyczne, w tym halucynacje, urojenia i paranoja.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka.
- Zaburzenia układu nerwowego: drgawki, trudności w koncentracji, ból głowy.
- Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha.

Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

Nie stwierdzono wpływu preparatu ACOMPLIA na wyniki testów laboratoryjnych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie odnośnie przedawkowania rymonabantu jest ograniczone. W badaniu tolerancji pojedynczej dawki, podawano dawki do 300 mg ograniczonej liczbie osób, ze zgłaszanymi jedynie łagodnymi objawami. Obejmowały one: ból głowy, euforię, zmęczenie i bezsenność. Badanie właściwości farmakokinetycznych wykazało, że plateau ekspozycji jest osiągnięte przy 180 mg. Nie ma swoistego antidotum na rymonabant, dlatego w przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie postępowanie podtrzymujące. Leczenie powinno obejmować ogólne postępowanie, stosowane w leczeniu przedawkowania, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych, obserwacja czynności układu krążenia, ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciw otyłości.
Kod ATC: A08AX01

Rymonabant jest wybiórczym antagonistą receptora kannabinoidowego-1 (ang. *cannabinoid-1*, CB1), hamującym działanie farmakologiczne kannabinoidów-agonistów *in vitro* oraz *in vivo*.

Układ endokannabinoidowy jest to układ fizjologiczny obecny w tkance mózgu i tkankach obwodowych (w tym w adipocytach), który wpływa na równowagę energetyczną, metabolizm glukozy i lipidów oraz masę ciała, a także w neuronach układu mezolimbicznego moduluje spożycie pokarmów bardzo smacznych, słodkich lub tłustych.

Wyniki badań klinicznych

Wpływ na masę ciała

Do badań klinicznych fazy 2 i 3 włączono ogółem ponad 6800 pacjentów. Pacjenci włączani do badań fazy 3 przestrzegali w okresie badania restrykcyjnej diety przepisanej przez dietetyka i zalecono im zwiększenie aktywności fizycznej. Pacjenci mieli wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pc., lub BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ pc. z nadciśnieniem tętniczym i (lub) dyslipidemią w dniu włączenia do badania. Około 80% populacji stanowiły kobiety, 87% osoby rasy kaukaskiej, a 9% osoby rasy czarnej. Doświadczenie dotyczące pacjentów w wieku > 75 lat oraz rasy orientalnej/żółtej było ograniczone.

W trzech badaniach przeprowadzonych u pacjentów bez cukrzycy wykazano znamienne zmniejszenie średniej masy ciała względem wartości początkowych, po roku stosowania leku ACOMPLIA 20 mg w porównaniu z placebo. Stwierdzono średnie zmniejszenie masy ciała o 6,5 kg względem wartości początkowej dla preparatu ACOMPLIA 20 mg, po roku leczenia, w porównaniu ze średnim zmniejszeniem masy ciała o 1,6 kg dla placebo (różnica: -4,9 kg; 95% przedział ufności: od -5,3 do -4,4; $p < 0,001$).

W tabeli 2 przedstawiono odsetki pacjentów, którzy utracili 5% i 10% wyjściowej masy ciała po 1 roku leczenia.

Tabela 2:

	Badania z udziałem pacjentów bez cukrzycy		Badanie z udziałem pacjentów z cukrzycą	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Wyjściowa masa ciała (kg)	101	101	96	95
Pacjenci ze zmniejszeniem masy ciała o 5%	19,7%	50,8%	14,5%	49,4%
Różnica (95% CI)	31,1% (28%; 34%)		34,9% (28%; 41%)	
Pacjenci ze zmniejszeniem masy ciała o 10%	7,8%	27,0%	2,0%	16,2%
Różnica (95% CI)	19,2% (17%; 22%)		14,2% (10%; 19%)	

Zmniejszenie masy ciała obserwowano głównie w okresie pierwszych dziewięciu miesięcy leczenia. Lek ACOMPLIA 20 mg był skuteczny w utrzymywaniu zmniejszenia masy ciała przez okres do dwóch lat. Po dwóch latach zmniejszenie masy ciała wynosiło 5,1 kg u pacjentów, którzy otrzymywali lek ACOMPLIA 20 mg oraz 1,2 kg w przypadku placebo (różnica: -3,8 kg; 95% przedział ufności: od -4,4 do -3,3; $p < 0,001$).

Rymonabant w dawce 20 mg zmniejszał ryzyko ponownego zwiększenia masy ciała. Pacjentów, którzy przyjmowali lek ACOMPLIA 20 mg przez jeden rok, ponownie włączano losowo do grupy przyjmującej preparat ACOMPLIA 20 mg albo placebo. Po dwóch latach u pacjentów przyjmujących nadal rymonabantu stwierdzono średnie zmniejszenie masy ciała o 7,5 kg po 2 latach, podczas gdy u pacjentów włączanych do grupy placebo w drugim roku badania stwierdzono średnie zmniejszenie masy ciała o 3,1% po 2 latach. Po dwóch latach różnica w całkowitym zmniejszeniu masy ciała między preparatem ACOMPLIA i placebo wynosiła -4,2 kg (95% przedział ufności: od -5,0 do -3,4, $p < 0,001$).

Leczenie rymonabantem było związane ze znamionym zmniejszeniem obwodu w pasie, co jest uznanym wskaźnikiem zawartości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej.

Wydaje się, że wpływ na masę ciała jest taki sam u mężczyzn, jak i u kobiet. Uograniczonej liczby pacjentów rasy czarnej utrata masy ciała była mniej wyraźna (średnia różnica w porównaniu z grupą placebo: -2,9 kg). Nie można wyciągać żadnych wniosków odnośnie skuteczności leku w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 75 lat albo rasy żółtej/ orientalnej, z powodu zbyt małej liczby pacjentów.

Zmniejszenie masy ciała i dodatkowe czynniki ryzyka

W badaniach z udziałem pacjentów bez cukrzycy, z mieszaną populacją osób z lub bez dyslipidemii (leczonych) obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu HDL oraz zmniejszenie stężenia triglicerydów (po roku leczenia). Dla cholesterolu HDL stwierdzono średnie zwiększenie pod wpływem rymonabantu 20 mg o 16,4% (wyjściowe stężenie cholesterolu HDL 1,24 mmol/l), w porównaniu ze zwiększeniem o 8,9% w grupie placebo (wyjściowe stężenie cholesterolu HDL 1,21 mmol/l). Różnica była statystycznie znamienna (różnica: 7,9%; 95% przedział ufności: 6,6% – 9,2%; $p < 0,001$). Dla triglicerydów (TG) stwierdzono średnie zmniejszenie stężenia pod wpływem rymonabantu 20 mg o 6,9% (wyjściowe stężenie TG 1,62 mmol/l) w porównaniu ze zwiększeniem o 5,8% w grupie placebo (wyjściowe stężenie TG 1,65 mmol/l). Różnica była statystycznie znamienna (różnica: -13,3%; 95% przedział ufności: od -16,5 do -10,2%; $p < 0,001$). Oszacowano, że poprawa wartości cholesterolu HDL i triglicerydów u pacjentów otrzymujących rymonabant 20 mg była w przybliżeniu dwukrotnie większa niż oczekiwana w związku ze zmniejszeniem masy ciała. Na ogół preparat ACOMPLIA 20 mg nie miał znamiennego wpływu na cholesterol całkowity ani na cholesterol LDL.

W badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą lub otyłością (badanie RIO-Diabetes), leczonych metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, obserwowano poprawę wskaźnika hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i masy ciała. Bezwzględna zmiana HbA1c po okresie jednego roku wynosiła -0,6 w grupie pacjentów otrzymujących rymonabant 20 mg (wyjściowo 7,3%) i +0,1 w grupie otrzymującej placebo (wyjściowo 7,2%). Różnica była statystycznie znamienna (różnica: -0,7%, 95% przedział ufności: od -0,80 do -0,5; $p < 0,001$).

W grupie pacjentów przyjmujących produkt ACOMPLIA w dawce 20 mg stwierdzono po roku obserwacji zmniejszenie masy ciała o średnio 5,3 kg, w porównaniu do 1,4 kg w grupie placebo (różnica -3,9 kg; 95% przedział ufności: od -4,6 do -3,3; $p < 0,001$). Tabela 2 przedstawia odsetek pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała po roku leczenia o 5% lub 10% wartości początkowej.

W drugim badaniu uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 i otyłością, którzy uprzednio nie przyjmowali leków (badanie Serenade). Bezwzględna zmiana wskaźnika HbA1c (przy wartości początkowej 7,9% w obu grupach) wynosiła po sześciu miesiącach -0,8 w grupie przyjmującej rymonabant w dawce 20 mg oraz -0,3 w grupie placebo (różnica -0,51; 95% przedział ufności: od -0,78 do -0,24; $p < 0,001$). Odsetek pacjentów, u których uzyskano wskaźnik HbA1c $< 7\%$, wyniósł 51% w grupie przyjmującej rymonabant oraz 35% w grupie placebo. Różnica średniej zmiany masy ciała pomiędzy grupami przyjmującymi lek w dawce 20 mg oraz placebo wyniosła 3,8 kg (95% przedział ufności: od -5,0 do -2,6; $p < 0,001$).

Zmiany cholesterolu HDL oraz TG w tej populacji były podobne do obserwowanych w populacji pacjentów bez cukrzycy. Oszacowano, że poprawa wskaźnika HbA1c u pacjentów przyjmujących rymonabant 20 mg była w przybliżeniu dwukrotnie większa niż oczekiwana w związku ze zmniejszeniem masy ciała.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne rymonabantu są niemal proporcjonalne do dawki aż do około 20 mg. Powyżej 20 mg, pole pod krzywą (AUC) zwiększało się w stopniu mniejszym niż proporcjonalnie do dawki.

Wchłanianie:

Rymonabant charakteryzuje się dużą przenikalnością *in vitro* i nie jest substratem dla glikoproteiny-P. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej rymonabantu. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę dawek 20 mg zdrowym ochotnikom na czczo, maksymalne stężenia rymonabantu w osoczu krwi występowały w przybliżeniu po 2 godzinach, a stężenia stanu równowagi osiągnęto w ciągu 13 dni [$C_{\max} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; C_{trough} (stężenie bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki) = $91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$ ng. godz/ml]. Ekspozycje na rymonabant w stanie równowagi były 3,3 razy większe od obserwowanych po podaniu pierwszej dawki. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała mniejsze fluktuacje stężenia leku w osoczu krwi między szczytowym a minimalnym (ang. *peak to trough*), jednak bez różnic AUC w stanie równowagi, u osób z większą masą ciała. Należy się spodziewać, że zwiększenie masy ciała od 65 do 200 kg byłoby związane ze zmniejszeniem C_{\max} o 24% oraz zwiększeniem C_{trough} o 5%. Czas do wystąpienia stanu równowagi u pacjentów z otyłością jest dłuższy (25 dni) w związku z większą objętością dystrybucji u tych pacjentów. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne rymonabantu są podobne u zdrowych osób niepalących oraz u osób palących.

Wpływ pokarmu:

Podawanie rymonabantu osobom zdrowym na czczo lub z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu wykazało zwiększenie C_{\max} oraz AUC o odpowiednio 67% i 48% po spożyciu posiłku. W badaniach klinicznych, preparat ACOMPLIA w dawce 20 mg przyjmowano raz na dobę, zwykle przed śniadaniem.

Dystrybucja:

Wiązanie rymonabantu *in vitro* z białkami osocza ludzkiego jest znaczne (> 99,9%), i nie stwierdza się zjawiska nasycenia w szerokim zakresie stężeń. Pozorna obwodowa objętość dystrybucji rymonabantu okazała się zależna od masy ciała: objętość dystrybucji jest większa u pacjentów otyłych, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała.

Metabolizm:

Rymonabant jest metabolizowany zarówno szlakami metabolicznymi z udziałem CYP3A, jak i z udziałem amidohydrolazy (głównie wątrobowej) *in vitro*. Metabolity w krążeniu nie mają udziału w aktywności farmakologicznej leku.

Wydalanie:

Rymonabant jest eliminowany głównie poprzez metabolizm, a następnie metabolity wydane są z żółcią. Jedynie około 3% dawki rymonabantu jest wydane w moczu, natomiast około 86% dawki jest wydane z kałem w postaci niezmienionej i w postaci metabolitów. U pacjentów otyłych okres półtrwania fazy eliminacji jest dłuższy (około 16 dni) w porównaniu z pacjentami bez otyłości (około 9 dni), z powodu większej objętości dystrybucji.

Szczególne populacje

Rasa:

W badaniach z podawaniem dawki pojedynczej oraz dawek powtarzanych, C_{\max} i AUC rymonabantu były podobne u zdrowych Japończyków oraz u osób rasy kaukaskiej, natomiast okres półtrwania fazy eliminacji był krótszy u Japończyków (3-4 dni), w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej (około 9 dni). Różnica okresu półtrwania wynikała z różnic obwodowej objętości dystrybucji w następstwie mniejszej masy ciała Japończyków.

U pacjentów rasy czarnej C_{\max} jest mniejsze nawet o 31% oraz AUC mniejsze o 43% w porównaniu z pacjentami innych ras.

Płeć:

Właściwości farmakokinetyczne rymonabantu są podobne u pacjentów płci żeńskiej i płci męskiej.

Osoby w podeszłym wieku:

Ekspozycja u pacjentów w podeszłym wieku jest nieco większa niż u pacjentów młodych. W oparciu o analizę właściwości farmakokinetycznych w populacji (zakres wieku: 18 - 81 lat) oszacowano, że u pacjenta w wieku 75 lat C_{max} jest większe o 21%, a AUC większe o 27% niż u pacjenta w wieku 40 lat.

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Łagodne zaburzenie czynności wątroby nie ma wpływu na ekspozycję na rymonabant. Dane nie wystarczają, aby wyciągać wnioski dotyczące właściwości farmakokinetycznych w umiarkowanym zaburzeniu czynności wątroby. Nie oceniano pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań wpływu czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne rymonabantu.

Na podstawie danych z badań właściwości farmakokinetycznych w populacji, wydaje się, że łagodne zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rymonabantu.

Ograniczone dane wskazują na zwiększoną ekspozycję u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (zwiększenie AUC o 40%). Brak danych na temat wpływu ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, lecz obserwowane u zwierząt przy poziomach ekspozycji podobnych do klinicznych poziomów ekspozycji i mogące mieć znaczenie przy stosowaniu klinicznym, wymieniono poniżej:

Sporadycznie w badaniach na gryzoniach i na makakach obserwowano drgawki. Nie obserwowano drgawek u psów w badaniu trwającym 3 miesiące. W niektórych, ale nie we wszystkich przypadkach, wydaje się, że początek drgawek był związany ze stresem, wynikającym z czynności wykonywanych na zwierzętach. Działanie rymonabantu zwiększające częstość występowania drgawek stwierdzono w jednym z dwóch badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Nie stwierdzono niekorzystnego działania rymonabantu na zapis EEG u szczurów.

W badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększenie częstości występowania i (lub) nasilenia objawów klinicznych wskazujących na zwiększoną nadmierną wrażliwość na dotyk. Nie można wykluczyć bezpośredniego działania rymonabantu.

W długookresowych badaniach na szczurach stwierdzono stłuszczenie wątroby oraz zwiększenie częstości występowania martwicy części środkowych zrazików zależne od dawki. Nie można wykluczyć bezpośredniego działania rymonabantu.

W standardowych badaniach wpływu na płodność u samic szczura (podawanie przez 2 tygodnie przed kopulacją), zaburzony był cykl rujowy oraz zmniejszona liczba ciałek żółtych oraz wskaźnik płodności po dawkach rymonabantu, które miały działanie toksyczne u matek (30 i 60 mg/kg na dobę). Po podawaniu przez dłuższy okres przed kopulacją (9 tygodni), co umożliwiło odwrócenie początkowego działania rymonabantu, nie stwierdzano niekorzystnego wpływu na płodność lub cykl rujowy. Odnośnie parametrów dotyczących rozmnażania, przy 30 mg/kg nie obserwowano różnic pomiędzy zwierzętami otrzymującymi lek i kontrolnymi, przy 60 mg/kg skutki nadal obserwowano (zmniejszenie liczby ciałek żółtych, implantacji, całkowitej liczby i liczby płodów żywych).

Sporadycznie, wady rozwojowe (bezmózgowie, małowocze, poszerzenie komór mózgu i przepuklina pępkowa) obserwowano w badaniach działania toksycznego na zarodki i płody, przeprowadzonych na królikach, po dawkach powodujących ekspozycję podobną do ekspozycji klinicznej. Pomimo że przy tych dawkach obserwowano działanie toksyczne u matek, nie można wykluczyć związku z podawaniem leku. Nie obserwowano wad rozwojowych związanych z przyjmowaniem leku u szczurów.

Wpływ rymonabantu na rozwój przed i po porodzie oceniono na szczurach, przy dawkach do 10 mg/kg na dobę. Stwierdzono związane z podawaniem leku zwiększenie śmiertelności noworodków w okresie przed odstawieniem od sutka. Zwiększenie śmiertelności noworodków można przypisać niezdolności samicy do karmienia, albo spożyciu rymonabantu z mlekiem i (lub) zahamowaniu odruchu ssania, który według piśmiennictwa jest zapoczątkowany u noworodka myszy za pomocą przekazywania sygnałów przez receptory CB1 układu endokannabinoidowego. W piśmiennictwie istnieją doniesienia, że zarówno u gryzoni, jak i u ludzi, podczas rozwoju następuje zmiana rozmieszczenia przestrzennego i gęstości receptorów CB1 w mózgowiu. Potencjalne znaczenie tego dla podawania antagonisty CB1 nie jest znane. W badaniu wpływu na rozwój płodu i noworodka, przeprowadzonym na szczurach, stwierdzono, że ekspozycja na rymonabant *in utero* oraz przez spożycie mleka nie powodowała zmian w uczeniu się lub pamięci, jednak obserwowano różnorodny wpływ na aktywność ruchową oraz odpowiedź na nagły dźwięk u potomstwa, w wyniku ekspozycji na rymonabant.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

skrobia kukurydziana,
laktoza jednowodna,
powidon K 30 (E1201),
kroskarmeloza sodowa (E468),
sodu laurylosiarczan (E487),
celuloza mikrokrystaliczna (E460),
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

laktoza jednowodna,
hypromeloza 15 mPa/s (E464),
tytanu dwutlenek (E171),
makrogol 3000

Substancja nadająca połysk tabletkce:
wosk karnauba (E903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorku winylu (PCW)-aluminium, zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

70 x 1 tabletek powlekanych w blisterach z PCW-aluminium perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nieprzezroczyste, białe butelki z polietylenu u dużej gęstości (HDPE) zawierające 28, 98 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/344/001-011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

19 czerwiec 2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że istnieje i funkcjonuje system monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych czynności dotyczących monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii wyszczególnionych w Pharmacovigilance Plan.

Należy dostarczyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem, zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
Tekturowe pudełka zawierające 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych w blistrach

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACOMPLIA 20 mg tabletki powlekane
rymonabant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletki zawiera 20 mg rymonabantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
70x1 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/344/001
EU/1/06/344/002
EU/1/06/344/003
EU/1/06/344/004
EU/1/06/344/005
EU/1/06/344/006
EU/1/06/344/010
EU/1/06/344/011

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

ACOMPLIA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry po 14, 28, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACOMPLIA 20 mg tabletki powlekane
rymonabant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

sanofi-aventis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry po 30, 70 x 1 i 90 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACOMPLIA 20 mg tabletki powlekane
rymonabant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

sanofi-aventis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekturowe pudełka po 28, 98 i 500 tabletek powlekanych w butelkach z HDPE / etykiety na butelkach z HDPE po 28, 98 i 500 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACOMPLIA 20 mg tabletki powlekane
rymonabant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletki zawiera 20 mg rymonabantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/344/007
EU/1/06/344/008
EU/1/06/344/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ACOMPLIA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ACOMPLIA 20 mg tabletki powlekane (rymonabant)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.
- Zaleca się, aby z treścią ulotki zapoznała się rodzina pacjenta lub inne bliskie pacjentowi osoby.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ACOMPLIA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ACOMPLIA
3. Jak stosować lek ACOMPLIA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ACOMPLIA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ACOMPLIA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku ACOMPLIA jest rymonabant. Działa on przez blokowanie swoistych receptorów w mózgu i tkance tłuszczowej, zwanych receptorami CB1. Lek ACOMPLIA jest wskazany w leczeniu pacjentów z otyłością lub nadwagą i dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca lub duże stężenia substancji tłuszczowych we krwi, czyli lipidów (dyslipidemia; głównie nieprawidłowe stężenia cholesterolu i trójglicerydów), jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ACOMPLIA

Kiedy nie stosować leku ACOMPLIA

- jeżeli u pacjenta występuje obecnie depresja
- jeżeli pacjent jest obecnie leczony z powodu depresji
- jeśli pacjent ma alergię (nadwrażliwość) na rymonabant albo którykolwiek inny składnik leku ACOMPLIA
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek ACOMPLIA

Należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku:

- jeżeli pacjent cierpiał na depresję albo miał myśli samobójcze
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności wątroby
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca (patrz punkt 4)
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia padaczki
- jeśli pacjent jest w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych informacji na temat stosowania leku ACOMPLIA u osób w wieku poniżej 18 lat.

U pacjentów przyjmujących lek ACOMPLIA zgłaszano poważne zdarzenia psychiatryczne, w tym depresję lub zmiany nastroju (patrz punkt **MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**).

W razie wystąpienia objawów depresji (patrz poniżej) podczas leczenia preparatem ACOMPLIA należy porozumieć się z lekarzem i przerwać przyjmowanie tego leku.

Do obserwowanych lub odczuwanych przez pacjenta objawów związanych z depresją mogą należeć: smutek, nastrój depresyjny; utrata zainteresowania czynnościami wcześniej sprawiającymi przyjemność; pobudzenie; drażliwość; spowolnienie, zahamowanie aktywności; słaba koncentracja; niepokój; trudności w zasypianiu (bezsenność); myśli lub wypowiedzi o śmierci lub samobójstwie. W przypadku wystąpienia lub nasilenia któregokolwiek z powyższych objawów po rozpoczęciu leczenia, należy poinformować lekarza.

Stosowanie leku ACOMPLIA z innymi lekami

Działanie leku ACOMPLIA jest nasilone przy jednoczesnym stosowaniu niektórych leków (nazywanych inhibitorami CYP3A4), takich jak:

- itrakonazol (lek przeciwgrzybiczy)
- ketokonazol (lek przeciwgrzybiczy)
- rytonawir (lek do leczenia zakażeń wirusem HIV)
- telitromycyna (antybiotyk)
- klarytromycyna (antybiotyk)
- nefazodon (lek przeciwdepresyjny)

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu obecnie albo niedawno wyżej wymienionych leków lub jakichkolwiek innych leków, również tych dostępnych bez recepty, jak preparaty dziurawca zwyczajnego, ryfampicyna (antybiotyk), leki zmniejszające masę ciała, leki poprawiające stężenia lipidów (tłuszczów) we krwi, leki przeciwcukrzycowe oraz leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) lub przeciwdepresyjne.

Ciąża i karmienie piersią

Leku ACOMPLIA nie należy stosować w ciąży.

Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie, jeśli zajdzie w ciążę, uważa, że może być w ciąży albo planuje zajść w ciążę podczas przyjmowania leku ACOMPLIA.

Leku ACOMPLIA nie wolno stosować w okresie karmienia piersią. Należy powiedzieć lekarzowi, że karmi się piersią albo ma zamiar karmić piersią dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Przy stosowaniu w zalecanej dawce nie należy się spodziewać, że lek ACOMPLIA wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku ACOMPLIA

Tabletki ACOMPLIA zawierają laktozę. Jeżeli u pacjenta występuje nietolerancja na niektóre cukry, przed przyjęciem leku pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ACOMPLIA

Lek ACOMPLIA należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku to jedna tabletkę 20 mg raz na dobę, rano, przed śniadaniem. Tabletkę należy połknąć w całości.

W celu uzyskania najlepszych wyników leczenia, należy rozpocząć i kontynuować przestrzeganie diety niskokalorycznej oraz programu aktywności fizycznej. Lekarz zaleci rodzaj diety oraz odpowiednią intensywność ćwiczeń dopasowaną do stanu pacjenta i ogólnego stanu zdrowia.

Stosowanie leku ACOMPLIA z jedzeniem i pićm

Lek ACOMPLIA należy stosować raz na dobę, rano, przed śniadaniem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ACOMPLIA

W razie zastosowania większej dawki leku ACOMPLIA niż zalecana, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie zastosowania leku ACOMPLIA

Należy zastosować lek natychmiast po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ACOMPLIA może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Do bardzo częstych działań niepożądanych, które wystąpiły u więcej niż 1 na 10 pacjentów stosujących lek ACOMPLIA, należą:

nudności i zakażenie górnych dróg oddechowych.

Do częstych działań niepożądanych, które wystąpiły u więcej niż 1 na 100 pacjentów, ale mniej niż u 1 na 10 pacjentów stosujących lek ACOMPLIA, należą:

niestrawność, wymioty, zaburzenia snu, nerwowość, depresja, drażliwość, zawroty głowy, biegunka, lęk, świąd, nadmierne pocenie się, skurcze lub długotrwałe skurcz mięśni, zmęczenie, siniaki, ból i zapalenie ścięgna, utrata pamięci, ból pleców (rwa kulszowa), zmiana czucia (zmniejszenie czucia lub nieprawidłowe uczucie palenia lub klucia) w rękach i stopach, uderzenia gorąca, upadek, grypa i uraz stawu.

Do niezbyt częstych działań niepożądanych, które wystąpiły u mniej niż 1 na 100 pacjentów, ale więcej niż u 1 na 1000 pacjentów stosujących lek ACOMPLIA, należą:

senność (letarg), drżenie, nocne pocenie się, objawy lęku napadowego, czkawka, gniew, niepokój (zaburzenie nastroju), zaburzenia emocjonalne, myśli samobójcze, agresywność lub agresywne zachowanie, hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi).

Do rzadkich działań niepożądanych, które wystąpiły u mniej niż 1 na 1000 pacjentów stosujących lek ACOMPLIA, należą: omamy.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również występowanie następujących objawów niepożądanych (częstość występowania nieznana):

drgawki, zaburzenia koncentracji, urojenia (nieprawdziwe przekonania), paranoja, wysypka, ból głowy i ból brzucha.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ACOMPLIA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ACOMPLIA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ACOMPLIA

Substancją czynną leku jest rymonabant. Jedna tabletką powlekana zawiera 20 mg rymonabantu.

Inne składniki leku:

Rdzeń tabletki: skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna, powidon K 30 (E1201), kroscarmeloza sodowa (E468), sodu laurylosiarczan (E487), celuloza mikrokrystaliczna (E460), magnezu stearynian

Otoczka tabletki: laktoza jednowodna, hypromeloza 15 mPa/s (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3000

Substancja nadająca połysk tabletkce: wosk karnauba (E903)

Jak wygląda lek ACOMPLIA i co zawiera opakowanie

Lek ACOMPLIA w dawce 20 mg ma postać białych tabletek powlekanych w kształcie łyż, z wytłoczonym napisem "20" na jednej stronie.

Lek ACOMPLIA jest dostępny w blistrach po 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek, w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 70 x 1 tabletek, oraz w białych plastikowych butelkach zawierających 28, 98 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórcy

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Κύπρος

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

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

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu