

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de rimonabant.

Excipients :

Les comprimés contiennent approximativement 115 mg de lactose.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé, blanc, biconvexe, en forme de goutte, gravé « 20 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou en surpoids ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie (voir rubrique 5.1), en association au régime et à l'activité physique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 1 comprimé à 20 mg par jour, à prendre le matin avant le petit-déjeuner.

Le traitement doit être instauré avec un régime modérément hypocalorique.

L'efficacité et la tolérance de rimonabant n'ont pas été évaluées au-delà de 2 ans.

- Populations spéciales

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). ACOMPLIA doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés de plus de 75 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. ACOMPLIA doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. ACOMPLIA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). ACOMPLIA ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pédiatrie :

En l'absence de données d'efficacité et de tolérance, l'utilisation d'ACOMPLIA n'est pas recommandée chez les enfants et en dessous de 18 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Allaitement.

Dépression caractérisée en cours et/ou patients traités par antidépresseurs (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Troubles dépressifs*

Jusqu'à 10 % des patients traités par rimonabant ont présenté des troubles dépressifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et jusqu'à 1 % ont présenté des idées suicidaires (voir rubrique 4.8). Le rimonabant ne doit pas être utilisé chez des patients présentant des idées suicidaires et/ou des antécédents d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs, sauf si, chez ces patients, le bénéfice attendu l'emporte sur le risque (voir rubriques 4.3 et 4.8).

L'obésité est une maladie pouvant être associée à des troubles dépressifs. Ceux-ci peuvent être associés à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide.

Le prescripteur doit rechercher avec attention des antécédents de troubles dépressifs chez le patient afin d'évaluer les risques potentiels d'un traitement par rimonabant.

Des troubles dépressifs peuvent survenir chez des patients qui n'ont pas de facteur de risque avéré en dehors de l'obésité elle-même.

Depuis la mise sur le marché, chez les patients concernés par la survenue de ces troubles, ils surviennent, dans plus de la moitié des cas au cours du premier mois de traitement et dans environ 80 % des cas, au cours des 3 premiers mois.

Un suivi attentif des patients en particulier en début de traitement sera mis en place à la recherche de symptômes évocateurs de troubles psychiatriques, notamment la dépression. Si une dépression est diagnostiquée sous rimonabant, le traitement doit être arrêté. Le patient doit être suivi et traité de façon adaptée.

Les patients, particulièrement ceux présentant des antécédents de troubles dépressifs/troubles de l'humeur (et leur entourage) doivent être alertés de la nécessité de surveiller l'apparition de tels symptômes et de consulter immédiatement leur médecin si de tels symptômes apparaissent.

- *Autres affections psychiatriques*

Le traitement par rimonabant n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie psychiatrique non contrôlée. Si une maladie psychiatrique est diagnostiquée pendant le traitement par rimonabant, celui-ci doit être arrêté.

- *Convulsions*

Le rimonabant n'a pas été étudié chez les patients traités pour épilepsie. Dans les essais cliniques, aucune différence d'incidence des convulsions n'a été observée entre les patients recevant du rimonabant et les patients recevant le placebo. Cependant, le rimonabant doit être utilisé avec prudence chez ces patients, voir également rubrique 5.3.

- *Insuffisance hépatique*

Le rimonabant étant métabolisé par le foie, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique et la tolérance de rimonabant n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ; son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

- *Insuffisance rénale*

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimonabant ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 et 5.2).

- *Sujets âgés*

L'efficacité et la tolérance d'un traitement par rimonabant chez les patients de plus de 75 ans n'ont pas été suffisamment établies. Le rimonabant doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 5.2).

- *Ethnie*

L'effet clinique du rimonabant sur la réduction de poids a été moindre chez les sujets de peau noire que chez les sujets caucasiens. Ceci pourrait être dû à une clairance plus élevée que chez les sujets caucasiens, entraînant une exposition moindre (voir rubrique 5.2).

- *Patients diabétiques*

En raison de l'effet du rimonabant sur la glycémie, une hypoglycémie peut survenir lorsque le rimonabant est administré chez des patients diabétiques (voir rubrique 4.8). Une surveillance de la glycémie est recommandée chez ces patients.

- *Interactions médicamenteuses*

Le rimonabant doit être utilisé avec prudence en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir, télichromycine, clarithromycine, nefazodone) (voir rubrique 4.5).

- *Lactose*

En raison de la présence de lactose dans les comprimés d'ACOMPLIA, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas augmenter la dose d'ACOMPLIA.

Les patients ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) de moins de 6 mois étaient exclus des études cliniques menées avec le rimonabant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rimonabant est métabolisé à la fois par le CYP3A et l'amidohydrolase (principalement hépatique) *in vitro*. L'association concomitante aux inhibiteurs du CYP3A4 conduira à une augmentation de l'exposition au rimonabant. L'association concomitante aux inducteurs du CYP3A4 est susceptible de diminuer l'exposition au rimonabant.

Effets possibles d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du rimonabant :

L'administration concomitante de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a augmenté de 104 % (IC_{95%} : 40 % - 197 %) l'AUC du rimonabant. Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont susceptibles d'entraîner une augmentation similaire. La prudence est recommandée pour l'utilisation concomitante d'ACOMPLIA avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir, télithromycine, clarithromycine, nefazodone).

Bien que l'administration simultanée avec des inducteurs du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis) n'ait pas été étudiée, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est susceptible de réduire les concentrations plasmatiques du rimonabant et peut conduire à une diminution de l'efficacité.

L'administration concomitante d'orlistat, d'éthanol ou de lorazépam n'a pas entraîné de modification significative des taux plasmatiques du rimonabant.

Effets possibles du rimonabant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

L'effet inhibiteur *in vivo* sur le CYP2C8 n'a pas été étudié. Cependant, *in vitro*, le rimonabant a un léger effet inhibiteur sur le CYP2C8. Le potentiel inhibiteur sur le CYP2C8 *in vivo* semble faible. Le rimonabant n'est ni inhibiteur, ni inducteur des autres cytochromes P450 ou de la glycoprotéine P (P-gp). Ceci a été confirmé cliniquement par des études spécifiques utilisant le midazolam (substrat du CYP3A4), la warfarine (substrat du CYP2C9) et la digoxine (substrat de la P-gp).

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'association contraceptive éthinylestradiol/lévonorgestrel (voie orale) n'a pas été significativement modifiée par l'administration concomitante de rimonabant.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'études spécifiques ou contrôlées chez la femme enceinte. Les données animales ne sont pas concluantes mais suggèrent de possibles effets délétères sur le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'utilisation durant la grossesse n'est donc pas recommandée. Les patientes doivent signaler à leur médecin la survenue d'une grossesse durant le traitement par ACOMPLIA.

Le rimonabant a été détecté dans le lait des rates allaitantes et peut inhiber le réflexe de succion. Le passage du rimonabant dans le lait maternel n'est pas connu. ACOMPLIA est contre-indiqué pendant la période d'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les analyses cognitives dans les études cliniques de pharmacologie ont montré que rimonabant est dépourvu de tout effet sédatif ou cognitif.

4.8 Effets indésirables

La tolérance d'ACOMPLIA 20 mg a été évaluée chez environ 2500 patients obèses ou en surpoids recrutés dans les études ayant évalué les effets métaboliques et la réduction de poids, et chez environ 3800 patients dans d'autres indications. Dans les études réalisées contre placebo, 15,7 % des patients recevant rimonabant ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt prématuré sont : nausée, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Des troubles dépressifs ont été rapportés chez 3,2 % des patients obèses ou en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), traités par rimonabant 20 mg. Ces troubles étaient habituellement légers ou modérés et réversibles dans tous les cas soit après traitement correctif soit à l'arrêt du traitement par rimonabant, et ne présentaient pas de caractéristiques différentes des cas rapportés dans les groupes contrôles.

Le tableau suivant (tableau 1) montre tous les effets indésirables apparus sous traitement dans les études réalisées chez les patients traités pour excès de poids et anomalies métaboliques associées, lorsque leur incidence était significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (pour les incidences ≥ 1 %) ou lorsqu'ils étaient considérés comme cliniquement pertinents (pour les incidences < 1 %).

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues :

Très fréquent (≥ 10 %) ; fréquent (≥ 1 %, < 10 %) ; peu fréquent ($\geq 0,1$ %, < 1 %) ; rare ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %) ; très rare ($< 0,01$ %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 :

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infection des voies aériennes hautes	Gastro-entérite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie*	
Affections psychiatriques		Troubles dépressifs Troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs Anxiété Irritabilité Nervosité Troubles du sommeil Insomnie Parasomnie	Attaques de panique Colère Dysphorie Troubles émotionnels Idées suicidaires Agressivité Comportement agressif	Hallucinations
Affections du système nerveux		Pertes de mémoire Sensations vertigineuses Hypoesthésie Sciatique Paresthésie	Léthargie Tremblements	
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hoquet	
Affections gastro-intestinales	Nausée	Diarrhée Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit Hyperhydrose	Sueurs nocturnes	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Tendinite Crampes musculaires Spasmes musculaires		
Troubles généraux		Asthénie/fatigue Rhume		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Contusion Entorse		

*fréquence basée uniquement sur les cas rapportés chez les patients diabétiques obèses ou en surpoids.

Dans les études cliniques réalisées dans d'autres indications, les autres effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés :

- infections: sinusite
- désordres métaboliques et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit
- troubles digestifs : dyspepsie, bouche sèche.

Depuis la mise sur le marché

De plus, depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Affections psychiatriques : troubles psychotiques comprenant hallucinations, délires et paranoïa.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash.
- Affections du système nerveux : convulsions, troubles de l'attention, céphalées.
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales

Effets indésirables sur les paramètres biologiques

Il n'a pas été montré de modification des paramètres biologiques sous ACOMPLIA.

4.9 Surdosage

Les données liées au surdosage avec rimonabant sont limitées. Dans une étude de tolérance réalisée en dose unique, seuls des symptômes mineurs ont été rapportés avec des doses allant jusqu'à 300 mg administrées à un nombre limité de sujets. Il s'agissait de céphalées, euphorie, fatigue et insomnie. Le profil pharmacocinétique montre que l'exposition atteint un plateau à la dose de 180 mg. Il n'existe aucun antidote spécifique du rimonabant ; des mesures appropriées de prise en charge doivent donc être prises en cas de surdosage. Le traitement doit faire appel aux mesures générales utilisées en cas de surdosage, telles que surveillance de l'absence d'obstruction des voies aériennes, surveillance des fonctions cardiovasculaires et mesures symptomatiques et de soutien générales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agent anti-obésité

Code ATC: A08AX01

Le rimonabant est un antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) qui inhibe les effets pharmacologiques des agonistes cannabinoïdes *in vitro* et *in vivo*.

Le système endocannabinoïde est un système physiologique présent dans le cerveau et les tissus périphériques (notamment les adipocytes) qui agit sur l'équilibre énergétique, le métabolisme du glucose et des lipides et le poids corporel, et qui module au niveau des neurones du système mésolimbique la prise d'aliments hautement appétitifs, sucrés ou gras.

Résultats des études cliniques

Effet sur le poids

Au total, plus de 6800 patients ont été inclus dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Les patients inclus dans les essais de phase 3 suivaient durant l'essai un régime hypocalorique prescrit par un diététicien et étaient encouragés à augmenter leur activité physique. Les patients avaient à l'inclusion un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC > 27 kg/m² avec hypertension et/ou dyslipidémie. Environ 80 % de la population étaient des femmes, 87 % des sujets caucasiens et 9 % des sujets noirs. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans et chez les patients asiatiques ou orientaux est limitée.

Une diminution significative du poids par rapport à la valeur initiale a été démontrée à un an avec ACOMPLIA 20 mg, versus placebo, dans les trois études réalisées chez les patients non diabétiques. La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg était de 6,5 kg par rapport à la valeur initiale, comparativement à 1,6 kg dans le groupe placebo (Différence : -4,9 kg ; IC_{95%} : -5,3 ; -4,4 ; p < 0,001).

Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % ou plus de 10 % de leur poids par rapport à sa valeur initiale après un an de traitement sont donnés dans le tableau 2 :

Tableau 2 :

	Etudes chez les patients non diabétiques		Etude chez les patients diabétiques	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Poids valeur initiale (kg)	101	101	96	95
Sujets avec réduction de poids > 5 %	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Différence (IC _{95%})	31,1 % (28 % ; 34 %)		34,9 % (28 % ; 41 %)	
Sujets avec réduction de poids > 10 %	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Différence (IC _{95%})	19,2 % (17 % ; 22 %)		14,2 % (10 % ; 19 %)	

La majeure partie de la réduction de poids observée a été obtenue dans les 9 premiers mois de traitement. ACOMPLIA 20 mg a été efficace pour le maintien de la réduction de poids jusqu'à deux ans.

La réduction de poids moyenne observée à deux ans avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale, était de 5,1 kg par rapport à 1,2 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,8 kg ; IC_{95%} : -4,4 ; -3,3 ; p < 0,001).

Le rimonabant 20 mg a réduit le risque de reprise de poids. Des patients qui avaient reçu ACOMPLIA 20 mg pendant un an ont été re-randomisés pour recevoir ACOMPLIA 20 mg ou un placebo. A 2 ans, les patients ayant continué sous rimonabant avaient en moyenne une réduction de poids totale de 7,5 kg alors que les patients re-randomisés pour recevoir du placebo pendant la deuxième année avaient en moyenne une réduction de poids totale de 3,1 kg sur 2 ans. A deux ans, la différence sur la réduction de poids totale entre le groupe ACOMPLIA et le groupe placebo était de -4,2 kg (IC_{95%} : -5,0 ; -3,4 ; p < 0,001).

Le traitement par rimonabant a été associé à une réduction significative du périmètre abdominal, marqueur reconnu du tissu adipeux viscéral.

Les effets sur le poids corporel étaient concordants chez l'homme et chez la femme. Sur le nombre limité des sujets noirs, la réduction de poids était moins prononcée (différence moyenne par rapport au placebo : -2,9 kg). Aucune conclusion ne peut être tirée pour ce qui concerne les effets chez les patients de plus de 75 ans ou les patients asiatiques ou orientaux, en raison du faible nombre de ces patients.

Effet sur le poids et les autres facteurs de risque

Dans les études réalisées chez les patients non diabétiques incluant une population de sujets avec ou sans dyslipidémie (traitée), il a été observé (à un an) une augmentation du HDL-C, et une diminution des triglycérides. Pour le HDL-C, une augmentation moyenne de 16,4 % a été observée sous rimonabant 20 mg (valeur initiale 1,24 mmol/l) par rapport à une augmentation de 8,9 % dans le groupe placebo (valeur initiale 1,21 mmol/l). Cette différence était statistiquement significative (Différence : 7,9 % ; IC_{95%} : 6,6 % ; 9,2 % ; p < 0,001). Pour les triglycérides, une diminution moyenne de 6,9 % a été observée sous rimonabant 20 mg (valeur initiale 1,62 mmol/l) par rapport à une augmentation de 5,8 % dans le groupe placebo (valeur initiale 1,65 mmol/l). Cette différence était statistiquement significative (Différence : -13,3 % ; IC_{95%} : -16,5 % ; -10,2 % ; p < 0,001). On estime qu'environ la moitié de l'amélioration du HDL-C et des triglycérides observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids. De manière générale, ACOMPLIA 20 mg n'a pas eu d'effet significatif sur les taux de cholestérol total ou du LDL-C.

Dans l'étude réalisée chez les patients diabétiques de type 2 (RIO Diabetes), en surpoids ou obèses, traités par metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, on a observé une amélioration de l'HbA1c et du poids corporel. La valeur absolue de l'évolution de l'HbA1c à un an était de -0,6 sous rimonabant 20 mg (valeur initiale : 7,3 %) et de +0,1 sous placebo (valeur initiale : 7,2 %). Ces différences étaient statistiquement significatives (Différence : -0,7 % ; IC_{95%} : -0,80 ; -0,5 ; p < 0,001).

La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale était de 5,3 kg alors qu'elle était de 1,4 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,9 kg ; IC_{95%} : [-4,6 ; -3,3] ; p < 0,001). Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % ou plus de 10 % de leur poids initial après un an de traitement sont donnés dans le tableau 2.

Dans une seconde étude réalisée chez des patients obèses diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement antidiabétique (Serenade), la valeur absolue de l'évolution à 6 mois de l'HbA1c (valeur initiale 7,9 % dans les deux groupes) était de -0,8 dans le groupe rimonabant 20 mg et -0,3 dans le groupe placebo (différence -0,51 ; IC_{95%} [-0,78 ; -0,24] ; p < 0,001). Le pourcentage de patients atteignant une valeur d'HbA1c < 7 % était de 51 % dans le groupe rimonabant et 35 % dans le groupe placebo. La différence d'évolution moyenne du poids entre les groupes rimonabant 20 mg et placebo était de 3,8 kg (IC_{95%} [-5 ; -2,6] ; p < 0,001).

Les modifications du HDL-C et des TG dans cette population étaient similaires à celles observées dans la population non diabétique. On estime qu'environ la moitié de l'amélioration de l'HbA1c observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du rimonabant est dose dépendante jusqu'à 20 mg. L'AUC augmente proportionnellement moins que la dose pour les doses supérieures à 20 mg.

Absorption :

La perméabilité in vitro du rimonabant est élevée. Le rimonabant n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine. La biodisponibilité absolue du rimonabant n'a pas été déterminée. En doses répétées de 20 mg par jour administrées à jeun chez les sujets sains, la C_{max} de rimonabant était atteinte en environ deux heures, avec un état d'équilibre des taux plasmatiques atteint en 13 jours (C_{max} = 196 ± 28,1 ng/ml ; C_{min} = 91,6 ± 14,1 ng/ml ; AUC₀₋₂₄ = 2960 ± 268 ng.h/ml).

A l'état d'équilibre, l'exposition au rimonabant était 3,3 fois plus élevée que celle observée après la première dose. L'étude de pharmacocinétique de population a montré que lorsque le poids augmente, la fluctuation C_{max}-C_{min} diminue, mais qu'il n'existe pas de différence sur l'AUC à l'état d'équilibre. Pour un passage de 65 à 200 kg de poids corporel, la diminution attendue de C_{max} est de 24 % et l'augmentation attendue de C_{min} est de 5 %. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre est plus long chez les patients obèses (25 jours), en raison d'un volume de distribution plus important chez ces patients. L'étude de pharmacocinétique de population montre que la pharmacocinétique du rimonabant est similaire chez les sujets sains fumeurs et non-fumeurs.

Effet de l'alimentation :

Chez les sujets sains, après administration de rimonabant avec un repas riche en graisse, la C_{max} et l'AUC ont augmenté respectivement de 67 % et 48 % par rapport à l'administration à jeun. Dans les études cliniques, ACOMPLIA 20 mg a été administré le matin habituellement avant le petit-déjeuner.

Distribution :

In vitro, la liaison de rimonabant aux protéines plasmatiques est élevée (> 99,9 %) et non saturable, sur une large étendue de concentrations. Le volume de distribution périphérique apparent du rimonabant semble relié au poids corporel, les patients obèses ayant un volume de distribution plus important que les sujets de poids normal.

Biotransformation :

Le rimonabant est métabolisé à la fois par le CYP3A et l'amidohydrolase (principalement hépatique) *in vitro*. Les métabolites circulants ne contribuent pas à son activité pharmacologique.

Élimination :

Le rimonabant est principalement éliminé par métabolisation puis excrétion biliaire des métabolites. Seuls 3 % environ de la dose de rimonabant sont éliminés dans les urines, alors qu'environ 86 % de la dose sont excrétés dans les selles, sous forme inchangée et sous forme de métabolites. Chez les patients obèses, la demi-vie d'élimination est plus longue (environ 16 jours) que chez les patients non obèses (environ 9 jours), en raison d'un volume de distribution plus important.

Populations particulières :*Ethnie :*

Dans les études, en dose unique et en doses répétées, la C_{max} et l'AUC du rimonabant étaient similaires chez les sujets sains japonais et caucasiens, alors que la demi-vie d'élimination était plus courte chez les sujets japonais (3 à 4 jours) comparativement aux sujets caucasiens (environ 9 jours). La différence de demi-vie était due à la différence du volume de distribution périphérique, en raison du poids corporel plus faible des sujets japonais.

Les sujets noirs peuvent présenter une C_{max} et une AUC plus basse respectivement de 31 % et 43 % que les sujets d'autres ethnies.

Sexe :

La pharmacocinétique du rimonabant est similaire chez l'homme et chez la femme.

Sujet âgé :

Les patients âgés ont une exposition légèrement supérieure à celle des patients jeunes. Selon une analyse de pharmacocinétique de population (entre 18 et 81 ans) on estime qu'un patient de 75 ans présente une C_{max} et une AUC supérieures respectivement de 21 % et 27 % à celles d'un sujet de 40 ans.

Insuffisance hépatique :

L'exposition au rimonabant n'est pas modifiée par une insuffisance hépatique légère. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur la pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés.

Insuffisance rénale :

Les effets de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de rimonabant n'ont pas été étudiés spécifiquement. Selon les données des études de pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale légère ne semble pas modifier la pharmacocinétique du rimonabant. Des données limitées suggèrent que l'exposition est augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (augmentation de 40 % de l'AUC). Il n'existe pas de données dans l'insuffisance rénale sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques mais relevés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à ceux des études cliniques et pouvant être pertinents en clinique sont les suivants :

Des convulsions ont été observées sporadiquement dans les études chez le rongeur et le macaque. Aucune convulsion n'a été observée chez le chien dans une étude de 3 mois. Dans certains cas, mais non dans tous, le déclenchement des convulsions semblait associé au stress lié aux conditions expérimentales telles que la manipulation des animaux. Une activité pro-convulsivante du rimonabant a été retrouvée dans une des deux études de pharmacologie de sécurité. Il n'a pas été observé d'effet délétère du traitement par rimonabant sur les tracés EEG chez le rat.

Une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des signes cliniques suggérant une augmentation de l'hyperesthésie tactile a été observée dans les études réalisées chez le rongeur. Un effet direct du rimonabant ne peut être écarté.

Des stéatoses hépatiques et une augmentation dose-dépendante des nécroses centrolobulaires ont été observées sur les études long terme conduites chez le rat. Un effet direct du rimonabant ne peut être écarté.

Dans les études standards de fertilité réalisées chez la rate (administration pendant les deux semaines précédant l'accouplement) des anomalies du cycle ovarien, une diminution des corps lutéaux et de l'index de fertilité ont été observées aux doses de rimonabant induisant une toxicité maternelle (30 et 60 mg/kg/jour). Suite à une administration prolongée avant accouplement (9 semaines) qui a permis la disparition des effets initiaux du rimonabant, aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité et sur le cycle ovarien. En ce qui concerne la reproduction, aucune différence n'a été observée à 30 mg/kg entre les animaux traités et les animaux contrôles, certains effets sont toujours observés à 60 mg/kg (diminution du nombre de corps lutéaux, des implantations totales et de la viabilité fœtale).

Des malformations sporadiques (anencéphalie, micro-ophtalmie, dilatation des ventricules cérébraux et omphalocèle) ont été observées dans les études de toxicité foeto-embryonnaire réalisées chez le lapin, à des doses permettant une exposition comparable à celle de l'usage clinique. Bien qu'une toxicité maternelle ait été observée à ces doses, une relation avec le traitement n'a pu être écartée. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée chez le rat.

Les effets du rimonabant sur le développement pré et post-natal ont été évalués chez le rat à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour. Une augmentation, liée au traitement, de la mortalité des jeunes rats avant sevrage a été relevée. Cette surmortalité pourrait être attribuée à l'incapacité de la mère à allaiter, à l'ingestion de rimonabant par le lait maternel, et/ou à l'inhibition du réflexe de succion, dont l'initiation chez les souriceaux nouveau-nés serait selon la littérature médiée par un signal endocannabinoïde, via les récepteurs CB1. Il est rapporté dans la littérature que chez les rongeurs et chez l'homme la distribution spatiale et la densité des récepteurs CB1 dans le cerveau évoluent au cours du développement. La pertinence de cette observation en rapport avec l'administration d'un antagoniste CB1 n'est pas connue. Au cours des études sur le développement pré et post natal du rat, l'exposition au rimonabant in utero et par l'allaitement n'a pas entraîné d'altération de l'apprentissage ou de la mémoire, mais des effets équivoques ont été observés sur l'activité motrice et le sursaut aux stimuli sonores chez le jeune rat, et liés à l'exposition au rimonabant.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

amidon de maïs,
lactose monohydraté,
povidone K 30 (E1201),
croscarmellose sodique (E468),
laurylsulfate de sodium (E487),
cellulose microcristalline (E460),
stéarate de magnésium.

Pelliculage :

lactose monohydraté,
hypromellose 15 mPa.s (E464),
dioxyde de titane (E171),
macrogol 3000.

Vernis :

cire de carnauba (E903).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC-aluminium - 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés
Plaquettes thermoformées PVC-aluminium pour délivrance à l'unité - 70 x 1 comprimés pelliculés
Flacons opaques blancs PEHD- 28, 98 et 500 comprimés pelliculés
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/344/001-011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

19 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE
LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresses des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance est en place et fonctionne avant la mise sur le marché du produit.

Le titulaire de l'AMM s'engage à conduire des études et des actions de pharmacovigilance complémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance.

Un Plan de Gestion du Risque mis à jour, suivant la directive du CHMP sur les Systèmes de Gestion du Risque des médicaments destinés à l'usage humain, doit être soumis de façon concomitante aux Rapports périodiques de Tolérance (PSURs).

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour plaquettes thermoformées de 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimés pelliculés
rimonabant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de rimonabant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
70 x 1 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ACOMPLIA

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées de 14, 28, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimés pelliculés
rimonabant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées de 30, 90 comprimés pelliculés et pour délivrance à l'unité de 70 x 1 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimés pelliculés
rimonabant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etuis pour flacons PEHD de 28, 98 et 500 comprimés pelliculés
Etiquette pour flacons PEHD de 28, 98 et 500 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimés pelliculés
rimonabant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de rimonabant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ACOMPLIA

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ACOMPLIA 20 mg comprimés pelliculés (rimonabant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.
- N'hésitez pas à partager les informations de cette notice avec votre entourage.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ACOMPLIA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ACOMPLIA
3. Comment prendre ACOMPLIA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ACOMPLIA
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ACOMPLIA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

La substance active d'ACOMPLIA est le rimonabant.

Il agit en bloquant les récepteurs spécifiques, appelés récepteurs CB1, présents dans le cerveau et le tissu adipeux.

ACOMPLIA est indiqué dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés tel que le diabète ou un taux élevé de graisses (appelées lipides) dans le sang (dyslipidémie ; principalement cholestérol et triglycérides) en association au régime et à l'activité physique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ACOMPLIA

Ne prenez jamais ACOMPLIA

- si vous souffrez actuellement d'une dépression
- si vous êtes actuellement traité pour dépression
- si vous êtes allergique (hypersensible) au rimonabant ou à l'un des autres composants contenus dans ACOMPLIA
- si vous allaitez

Faites attention avec ACOMPLIA

Informez votre médecin avant de prendre ce médicament :

- si vous avez déjà eu une dépression ou des idées suicidaires
- si vous avez une anomalie de fonctionnement du foie
- si vous avez une anomalie grave de la fonction rénale
- si vous êtes diabétique (voir rubrique 4)
- si vous êtes actuellement traité pour épilepsie
- si vous avez moins de 18 ans. Il n'y a pas d'information disponible concernant l'utilisation d'ACOMPLIA chez les personnes de moins de 18 ans.

Des événements psychiatriques graves incluant des dépressions ou des troubles de l'humeur ont été rapportés chez des patients traités par ACOMPLIA (voir paragraphe « **QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS** »)

Si vous avez des symptômes de dépression (voir ci-dessous) pendant votre traitement par ACOMPLIA, vous devez contacter votre médecin et arrêter le traitement.

Les signes ou les symptômes évocateurs d'une dépression peuvent être :

Tristesse ; humeur dépressive ; perte d'intérêt pour les activités que vous aimiez ; agitation ; irritabilité ; activité ralentie, baisse de l'activité ; difficultés de concentration ; anxiété ; troubles du sommeil (insomnies) ; idées suicidaires.

Veillez informer votre médecin si l'un des symptômes ci-dessus survient ou s'aggrave après le début du traitement.

Prise d'autres médicaments

L'activité d'ACOMPLIA peut être augmentée lors de l'utilisation simultanée de certains médicaments (appelés inhibiteurs du CYP3A4) comme :

- itraconazole (médicament antifongique)
- kétoconazole (médicament antifongique)
- ritonavir (médicament pour le traitement des infections par le VIH)
- télichromycine (antibiotique)
- clarithromycine (antibiotique)
- nefazodone (anti-dépresseur)

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment les médicaments mentionnés ci-dessus ou tout autre médicament, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance comme le millepertuis, de la rifampicine (antibiotique), de médicaments pour perdre du poids, de médicaments pour réduire les lipides dans le sang (graisses), de médicaments antidiabétiques et de médicaments pour traiter l'épilepsie (par exemple phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) ou la dépression.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre ACOMPLIA durant la grossesse.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez une grossesse pendant votre traitement par ACOMPLIA.

Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez.

Informez votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

A la dose recommandée, ACOMPLIA n'est pas susceptible de réduire votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants d'ACOMPLIA.

Les comprimés d'ACOMPLIA contiennent du lactose.

En cas d'intolérance à certains sucres (comme le lactose ou galactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ACOMPLIA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de un comprimé à 20 mg à prendre une fois par jour le matin avant le petit-déjeuner. Avalez le comprimé en entier.

Vous devez suivre un régime hypocalorique et une activité physique pour obtenir de meilleurs résultats. Votre médecin doit vous recommander le type de régime et le niveau d'activité physique nécessaire, adapté à votre condition physique et à votre état de santé.

Aliments et boissons

ACOMPLIA doit être pris une fois par jour le matin avant le petit-déjeuner.

Si vous avez pris plus d'ACOMPLIA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'ACOMPLIA que vous n'auriez dû, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre ACOMPLIA

Prenez-le dès que vous constatez cet oubli, mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ACOMPLIA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde.

Les effets indésirables très fréquents, survenus chez plus de 10 pour cent des patients traités par ACOMPLIA comprennent :
nausée et infections des voies aériennes hautes.

Les effets indésirables fréquents, survenus chez moins de 10 pour cent mais plus de 1 pour cent des patients traités par ACOMPLIA comprennent :
troubles gastriques, vomissements, troubles du sommeil, nervosité, dépression, irritabilité, sensations vertigineuses, diarrhée, anxiété, démangeaisons, sudation excessive, crampes ou spasmes musculaires, fatigue, problèmes tendineux, pertes de mémoire, lumbago (sciatique), troubles de la sensibilité (sensibilité diminuée, sensation de brûlure anormale ou fourmillement) au niveau des pieds ou des mains, bouffées de chaleur, chute, rhumes, entorse.

Les effets indésirables peu fréquents, survenus chez moins de 1 pour cent mais plus de 1 pour mille des patients traités par ACOMPLIA comprennent :
sommolence (léthargie), tremblements, sueurs nocturnes, troubles émotionnels (panique, colère), agitation, hoquet, idées suicidaires, agressivité ou comportement agressif, hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Les effets indésirables rares, survenus chez moins de 1 pour mille des patients traités par ACOMPLIA comprennent :
hallucinations.

Depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont également été rapportés (fréquence indéterminée) :

Convulsions, trouble de l'attention, délire (idées fausses), paranoïa, éruption cutanée, maux de tête et douleurs d'estomac.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ACOMPLIA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ACOMPLIA après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précaution particulière de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ACOMPLIA

La substance active est le rimonabant. Un comprimé pelliculé contient 20 mg de rimonabant.

Les autres composants sont :

Noyau : amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone K 30 (E1201), croscarmellose sodique (E468), laurylsulfate de sodium (E487), cellulose microcristalline (E460), stéarate de magnésium

Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose 15 mPa.s (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 3000

Vernis : cire de carnauba (E903).

A quoi ressemble ACOMPLIA et contenu de l'emballage extérieur

ACOMPLIA 20 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés blancs, en forme de goutte, gravés « 20 » sur une face.

ACOMPLIA est disponible sous forme de plaquettes thermoformées de 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés, de plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité contenant 70 x 1 comprimés et de flacons en plastique blanc contenant 28, 98 et 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricants

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Ce médicament n'est plus autorisé

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé