

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ACOMPLIA 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 20 mg rimonabant.

Hulpstoffen:

De tabletten bevatten circa 115 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Biconvexe, traanvormige, witte tabletten met aan één zijde de inscriptie '20'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van patiënten met obesitas ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), of patiënten met overgewicht ( $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ) in combinatie met risicofactor(en), zoals diabetes type 2 of dyslipidemie (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij volwassenen is de aanbevolen dosering dagelijks één tablet van 20 mg die 's ochtends vóór het ontbijt moet worden ingenomen.

De behandeling dient te worden ingeleid met een licht caloriebeperkt dieet.

De veiligheid en werkzaamheid van rimonabant zijn niet langer dan 2 jaar onderzocht.

- Speciale populaties

#### *Ouderen:*

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij ouderen (zie rubriek 5.2). ACOMPLIA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. ACOMPLIA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. ACOMPLIA dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie:*

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). ACOMPLIA dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Kinderen:*

ACOMPLIA wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Borstvoeding.

Patiënten die op dit moment lijden aan een ernstige depressie en/of behandeld worden met antidepressiva (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- *Depressieve stoornissen*

Depressieve stoornissen of stemmingswisselingen met depressieve symptomen komen voor bij een kleine 10% van de patiënten die met rimonabant worden behandeld en suïcidale gedachten werden gerapporteerd bij een kleine 1% van de patiënten (zie rubriek 4.8). Rimonabant dient niet te worden gebruikt bij patiënten met suïcidale gedachten en/of met een voorgeschiedenis van depressieve stoornissen of suïcidale gedachten, tenzij de voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's voor de specifieke patiënt (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Obesitas is een aandoening die geassocieerd kan worden met depressieve stoornissen. Depressieve stoornissen kunnen worden geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide.

De voorschrijver dient zorgvuldig na te gaan of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van depressieve stoornissen teneinde de mogelijke risico's van de behandeling met rimonabant te kunnen beoordelen.

Reacties van depressieve aard kunnen zich voordoen bij patiënten zonder voor de hand liggende risicofactoren, naast die van de obesitas zelf.

Uit post marketing ervaring is gebleken dat bij meer dan de helft van de patiënten bij wie dergelijke reacties voorkwamen, deze binnen 1 maand na het starten van de behandeling optraden, en bij 80% binnen 3 maanden.

Patiënten die zijn gestart met de behandeling dienen actief te worden gecontroleerd op het optreden van tekenen en symptomen van psychiatrische aandoeningen, met name van depressie.

Als depressiviteit tijdens de behandeling met rimonabant wordt vastgesteld, dient de behandeling met rimonabant te worden gestopt. De patiënt moet worden gemonitord en adequaat worden behandeld.

Patiënten, in het bijzonder die met een voorgeschiedenis van depressieve stoornissen/stemmingswisselingen (en zijn/haar familieleden of andere relevante personen), dienen te worden gewezen op de noodzaak alert te zijn op het ontwikkelen van dergelijke symptomen. Indien dergelijke symptomen ontstaan, dient de patiënt onmiddellijk medisch advies in te winnen.

- *Andere psychiatrische aandoeningen*

Behandeling met rimonabant wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ongecontroleerde psychiatrische aandoening.

Indien tijdens de behandeling met rimonabant een psychiatrische aandoening wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling te worden stopgezet.

- *Epileptische aanvallen*

Rimonabant is niet onderzocht bij patiënten die voor epilepsie worden behandeld. Bij klinische onderzoeken werd geen verschil waargenomen in de incidentie van epileptische aanvallen bij patiënten die rimonabant of een placebo ontvingen. Rimonabant dient bij deze patiënten echter met voorzichtigheid te worden gebruikt, zie tevens rubriek 5.3.

- *Leverinsufficiëntie*

Omdat rimonabant door de lever wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. De farmacokinetiek en veiligheid van rimonabant zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie; het gebruik bij deze patiënten wordt niet aangeraden.

- *Nierinsufficiëntie*

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en geen gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rimonabant dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

- *Ouderen*

De werkzaamheid en veiligheid van behandeling met rimonabant bij patiënten ouder dan 75 jaar is onvoldoende vastgesteld. Rimonabant dient bij deze populatie met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

- *Etnische groepen*

Het klinische effect (gewichtsverlies) van rimonabant bij negroïde patiënten was geringer dan bij mensen van het Kaukasische ras. Dit kan worden veroorzaakt door een hogere rimonabanklaring dan bij mensen van het Kaukasische ras, resulterend in een lagere blootstelling (zie rubriek 5.2).

- *Diabetische patiënten*

Ten gevolge van het effect van rimonabant op de bloedsuikerspiegels, kan indien rimonabant aan diabetische patiënten wordt toegediend, hypoglykemie optreden. (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen bij deze patiënten de bloedsuikerspiegels te controleren.

- *Interactie met geneesmiddelen*

Rimonabant dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromycine, claritromycine, nefazodon) (zie rubriek 4.5).

- *Lactose*

Aangezien ACOMPLIA-tabletten lactose bevatten, dienen patiënten met de zeldzame erfelijke problemen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Patiënten dienen te worden opgedragen hun dosis ACOMPLIA niet te verhogen.

Patiënten die gedurende de laatste 6 maanden een cardiovasculair voorval (myocardinfarct, beroerte etc.) hebben gehad, werden van de onderzoeken naar rimonabant uitgesloten.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Rimonabant wordt *in vitro* gemetaboliseerd via CYP3A4 en amidohydrolase (voornamelijk hepatisch). Gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers zal leiden tot verhoogde blootstelling aan rimonabant. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductors zal naar verwachting de blootstelling aan rimonabant verminderen.

##### **Vermogen van andere geneesmiddelen om rimonabant te beïnvloeden:**

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (een sterke CYP3A4-remmer) verhoogde de AUC van rimonabant tot 104 % (95 % voorspellingsinterval: 40 % - 197 %). Een vergelijkbare blootstellingstoename wordt verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers. Voorzichtigheid is geboden gedurende gelijktijdig gebruik van ACOMPLIA en sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromycine, claritromycine, nefazodon).

Hoewel gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductors (bijv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, St. Jans-kruid) niet is onderzocht, wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductors de plasmaconcentratie van rimonabant kan verlagen en kan resulteren in verminderde werkzaamheid.

Gelijktijdige toediening van orlistat, ethanol of lorazepam had geen significant effect op de plasmaconcentratie van rimonabant.

#### **Vermogen van rimonabant om andere geneesmiddelen te beïnvloeden:**

Het remmende effect op CYP2C8 *in vivo* is niet onderzocht. *In vitro* had rimonabant echter een licht remmend effect op CYP2C8. Het vermogen voor inhibitie van CYP2C8 *in vivo* lijkt laag te zijn. Rimonabant remt of induceert andere CYP-enzymen of P-glycoprotéïne (P-gp) *in vitro* niet. Dit werd klinisch bevestigd met specifieke steekproefstudies waarbij gebruik werd gemaakt van midazolam (CYP 3A4-substraat), warfarine (CYP 2C9-substraat) en digoxine (een P-gp-substraat). De steady-state-farmacokinetiek van een oraal anticonceptiemiddel met de combinatie ethinylestradiol/levonorgestrel werd niet significant gewijzigd door gelijktijdige toediening van rimonabant.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen adequate of goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Diergegevens zijn niet eenduidig, maar wijzen op mogelijke schadelijke effecten op de embryonale/foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het gebruik bij zwangerschap wordt derhalve niet aangeraden. Patiënten dienen hun arts te waarschuwen als ze tijdens behandeling met ACOMPLIA zwanger worden.

Rimonabant is aangetroffen in de melk van zogende ratten en rimonabant kan de zuigreflex remmen. Het is niet bekend of rimonabant in moedermelk wordt uitgescheiden. ACOMPLIA is gecontra-indiceerd gedurende de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Cognitief onderzoek bij klinisch-farmacologische studies wees uit dat rimonabant geen significant cognitief of sedatief effect heeft.

#### **4.8 Bijwerkingen**

ACOMPLIA 20 mg is onderzocht op veiligheid bij ongeveer 2500 patiënten die deelnamen aan onderzoeken waarbij de effecten op metabolisme en gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht en obesitas werden onderzocht en bij ongeveer 3800 patiënten voor andere indicaties. Bij placebo-gecontroleerde onderzoeken gebeurde het stopzetten van de behandeling vanwege bijwerkingen in 15.7 % van de patiënten die rimonabant ontvingen. De meest voorkomende bijwerkingen die in het stopzetten van de behandeling resulteerden waren: misselijkheid, stemmingsverandering met depressieve symptomen, depressieve stoornissen, angst en duizeligheid.

Depressieve stoornissen werden gemeld bij 3,2% van de patiënten met obesitas of bij patiënten met overgewicht met geassocieerde risicofactor(en), die behandeld werden met rimonabant 20 mg. Deze depressieve stoornissen waren meestal licht of matig van ernst en resulteerden, na corrigerende behandeling of stopzetting van rimonabant, in alle gevallen in herstel en hadden geen onderscheidende kenmerken vergeleken met in de controlegroepen gemelde gevallen.

De volgende tabel (tabel 1) toont alle tijdens de behandeling optredende bijwerkingen van placebo-gecontroleerde onderzoeken onder patiënten behandeld voor overgewicht en aanverwante metabolische stoornissen wanneer deze incidenties statistisch significant hoger waren dan het corresponderende placebopercentage (voor bijwerkingen  $\geq 1$  %) of als klinisch relevant werden beschouwd (voor bijwerkingen  $< 1$  %).

Classificatie van verwachte frequentie van bijwerkingen:

Zeer vaak ( $\geq 10$  %); Vaak ( $\geq 1$ ,  $< 10$  %); Soms ( $\geq 0.1$ ,  $< 1$  %); Zelden ( $\geq 0.01$ ,  $< 0.1$  %); Zeer zelden ( $< 0.01$  %); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1:**

<b>Systeem Orgaan Klasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen	Gastro-enteritis		
Stofwisselings- en voedingsstoornissen			Hypoglykemie*	
Psychische stoornissen		Depressieve stoornissen Stemmingsveranderingen met depressieve symptomen Angst Prikkelbaarheid Zenuwachtigheid Slapeloosheid Slaapstoornissen Parasomnie	Paniek symptomen Woede Dysforie Emotionele stoornis Suïcidale gedachten Agressiviteit Agressief gedrag	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen		Geheugenverlies Duizeligheid Hypo-esthesie Sciatica Paresthesie	Lethargie Tremor	
Bloedvataandoeningen		Opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Hikken	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Diarree Overgeven		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Hyperhidrose	Nachtelijk zweten	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Peesontsteking Spierkramp Spierspasmen		
Algemene aandoeningen		Asthenie/ Vermoeidheid Griep		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen Kneuzing Gewrichtsverstuiking		

\* frequentie is gebaseerd op gegevens van patiënten met obesitas of overgewicht.

Bij klinische onderzoeken voor andere indicaties werden vaak de volgende extra bijwerkingen gemeld:

- infecties en parasitaire aandoeningen: sinusitis
- voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie, verminderde eetlust
- maagdarmselselaandoeningen: maagklachten, droge mond.

### **Post-Marketing**

Daarnaast werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd gedurende postmarketing (frequentie onbekend):

- Psychische stoornissen: psychotische aandoeningen incl. waanvoorstellingen, zinsbegoocheling en paranoia.
- Aandoeningen aan huid en onderhuid: jeuk.
- Zenuwstelselaandoeningen: zenuwtrekkingen, aandachtsstoornissen, hoofdpijn.
- Maagdarmselsel aandoeningen: pijn in de onderbuik.

### **Bijwerkingen in het laboratorium**

Er is niet gebleken dat ACOMPLIA laboratoriumtestwaarden verandert.

## **4.9 Overdosering**

De ervaring met rimonabant bij overdosering is beperkt. Bij een verdraagbaarheidsonderzoek met eenmalige dosis werden doses tot 300 mg toegediend aan een beperkt aantal proefpersonen. Hierbij werden alleen onschuldige symptomen gemeld. Hiertoe behoorden hoofdpijn, euforie, vermoeidheid en slapeloosheid. Het farmacokinetische profiel laat zien dat een blootstellingsplateau wordt bereikt bij 180 mg. Er is geen specifiek antidotum voor rimonabant. Daarom dienen geschikte ondersteunende maatregelen te worden getroffen in geval van overdosering. Behandeling dient te bestaan uit de algemene maatregelen die worden toegepast bij de behandeling van overdoses, zoals het openhouden van de luchtwegen, het controleren van de cardiovasculaire functie en algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti obesitas middel  
ATC-code: A08AX01

Rimonabant is een selectieve cannabinoïde-1 (CB1) receptorantagonist die de farmacologische effecten van cannabinoïde-agonisten *in vitro* en *in vivo* remt.

Het endocannabinoïde systeem is een fysiologisch systeem dat aanwezig is in hersenen en perifere weefsels (inclusief adipocyten) dat van invloed is op energiebalans, glucose- en lipidenmetabolisme en lichaamsgewicht, en in neuronen van het mesolimbische systeem de opname van zeer smakelijke, zoete of vette voedingsmiddelen regelt.

## Resultaten van klinisch onderzoek

### Gewichtsbeheersing

In totaal werden meer dan 6800 patiënten in de fase-II- en fase-III klinische onderzoeken opgenomen. De patiënten die in de fase 3-onderzoeken werden opgenomen volgden gedurende het onderzoek een restrictief dieet dat was voorgeschreven door een diëtist en aan hen werd geadviseerd om hun lichamelijke activiteit te verhogen. De patiënten hadden bij opname in het onderzoek een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> of BMI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> met hypertensie en/of dyslipidemie. Ongeveer 80% van de populatie bestond uit vrouwen, 87 % van het Kaukasische ras en 9 % van het negroïde ras. De ervaring bij patiënten  $> 75$  jaar en Oriëntaalse/Aziatische mensen was beperkt.

Bij drie onderzoeken uitgevoerd bij niet-diabetische patiënten werden voor ACOMPLIA 20 mg versus placebo significante gemiddelde gewichtsafnames van baseline tot één jaar aangetoond. Een gemiddeld gewichtsverlies van 6.5 kg van baseline tot één jaar werd aangetoond voor ACOMPLIA 20 mg versus een gemiddeld gewichtsverlies van 1.6 kg voor placebo (verschil  $-4.9$  kg CI<sub>95%</sub>  $-5.3$ ;  $-4.4$ ,  $p < 0.001$ ).

Het percentage patiënten dat na 1 jaar behandeling 5 % en 10 % van hun baseline-lichaamsgewicht had verloren is aangegeven in tabel 2:

Tabel 2:

	Onderzoeken met niet-diabetici		Onderzoek met diabetici	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n <sub>ITT</sub>	1254	2164	348	339
Baseline-gewicht (kg)	101	101	96	95
Proefpersonen met 5 % gewichtsafname	19.7 %	50.8 %	14.5 %	49.4 %
Vershil (CI <sub>95%</sub> )	31.1 % (28 %; 34 %)		34.9 % (28 %; 41 %)	
Proefpersonen met 10 % gewichtsafname	7.8 %	27.0 %	2.0 %	16.2 %
Vershil (CI <sub>95%</sub> )	19.2 % (17 %; 22 %)		14.2 % (10 %; 19 %)	

Het grootste deel van de waargenomen gewichtsafname werd binnen de eerste negen maanden van de behandeling bereikt. Met ACOMPLIA 20 mg werd het gewichtsverlies tot twee jaar effectief gehandhaafd. Het gewichtsverlies na twee jaar was 5.1 kg voor patiënten die ACOMPLIA 20 mg ontvingen en 1.2 kg met placebo (verschil  $-3.8$  kg; CI<sub>95%</sub>  $-4.4$ ,  $-3.3$ ;  $p < 0.001$ ).

Rimonabant 20 mg verlaagde het risico van hernieuwde gewichtstoename. Patiënten die gedurende één jaar ACOMPLIA 20 mg ontvingen kregen opnieuw willekeurig ACOMPLIA 20 mg of een placebo toegewezen. Na twee jaar, hadden patiënten die rimonabant gebruikten een totaal gewichtsverlies van 7.5 kg t.o.v. baseline terwijl bij de placebogroep een totaal gewichtsverlies van 3.1 kg plaatsvond na twee jaar. Na twee jaar was het verschil van totaal gewichtsverlies tussen ACOMPLIA en placebo  $-4.2$  kg (CI<sub>95%</sub>  $-5.0$ ;  $-3.4$ ,  $p < 0.001$ ).

Behandeling met rimonabant ging gepaard met significante afname van de middelomtrek, een bekende indicator van intra-abdominaal vet.

De effecten op het lichaamsgewicht leken bij mannen en vrouwen overeen te komen. Bij het beperkte aantal negroïde patiënten was het gewichtsverlies minder sterk (gemiddelde verschil t.o.v. placebo - 2.9 kg). Vanwege het lage aantal patiënten kunnen geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de effecten bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij Aziatische/Oriëntaalse patiënten.

#### *Gewichtsbeheersing en aanvullende risicofactoren*

Bij de onderzoeken met niet-diabetici inclusief een gemengde populatie van proefpersonen met/zonder (behandelde) dyslipidemie werd (na één jaar) een toename van HDL-C en een afname van triglyceriden waargenomen. Bij HDL-C werd een gemiddelde toename van 16.4 % waargenomen met rimonabant 20 mg (baseline HDL-C 1.24 mmol/l) vergeleken met een toename van 8.9 % voor placebo (baseline HDL-C 1.21 mmol/l). Het verschil was statistisch significant (verschil 7.9 % CI<sub>95%</sub> 6.6 %; 9.2 %, p < 0.001). Bij de triglyceriden werd een gemiddelde afname van 6.9 % waargenomen met rimonabant 20 mg (baseline TG 1.62 mmol/l) vergeleken met een toename van 5.8 % voor placebo (baseline TG 1.65 mmol/l). Het verschil was statistisch significant (verschil -13.3 % CI<sub>95%</sub> -16.5; -10.2 % p < 0.001). Er wordt geschat dat de waargenomen verbetering van HDL-C en triglyceriden bij patiënten die rimonabant 20 mg ontvingen ongeveer de helft hoger lag dan wat op basis van gewichtsverlies alleen werd verwacht.

Over het algemeen had ACOMPLIA 20 mg geen significant effect op de concentratie totaal C of LDL-C.

In het onderzoek bij patiënten met diabetes type 2 (RIO-Diabetes) die overgewicht of obesitas hadden en waren behandeld met metformine of sulfonyleureum werden verbeteringen in HbA1c en lichaamsgewicht waargenomen. Het absolute verschil in HbA1c na één jaar was -0.6 voor rimonabant 20 mg (baseline 7.3 %) en +0.1 met placebo (baseline 7.2 %). De verschillen waren statistisch significant (verschil -0.7 %, CI<sub>95%</sub> -0.80; -0.5, p < 0.001).

Na één jaar werd een gemiddeld gewichtsverlies gezien van 5.3 kg bij ACOMPLIA 20 mg versus een gewichtsverlies van 1.4 kg bij placebo (verschil -3.9 kg CI<sub>95%</sub> -4.6; -3.3 p < 0.001). Het percentage patiënten met na 1 jaar behandeling een gewichtsverlies van 5% en 10% t.o.v. baseline staat vermeld in tabel 2.

In een tweede onderzoek bij onbehandelde diabetes type 2 obese patiënten (Serenade), was na zes maanden het absolute verschil in HbA1c (met een baseline van 7.9% voor beide groepen) -0.8 voor rimonabant 20 mg en -0.3 met placebo (verschil -0.51 CI<sub>95%</sub> -0.78, -0.24 p < 0.001). Het percentage patiënten dat een HbA1c <7% bereikten was 51% in de rimonabant groep en 35% in de placebo groep. Het verschil in de gemiddelde gewichtsverandering tussen de 20 mg en placebo groepen was 3.8 kg (CI<sub>95%</sub> -5.0, -2.6 p < 0.001).

De veranderingen in HDL-C en TG bij deze populatie waren vergelijkbaar met die van de niet-diabetische populatie. Er wordt geschat dat de gemiddelde verbetering in HbA1c bij patiënten die rimonabant 20 mg ontvingen ongeveer de helft hoger lag dan wat op basis van gewichtsverlies alleen werd verwacht.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van rimonabant is tamelijk dosisproportioneel tot ongeveer 20 mg. De AUC steeg boven 20 mg minder dan in verhouding tot de dosis.

### **Absorptie:**

Rimonabant vertoont een hoge in-vitropermeabiliteit en is geen substraat van P-glycoproteïne. De absolute biologische beschikbaarheid van rimonabant is niet bepaald. Na multiële eenmaal daagse doses van 20 mg bij gezonde proefpersonen op de nuchtere maag worden maximale plasmaconcentraties van rimonabant bereikt in ongeveer 2 uur en steady state plasmaconcentraties binnen 13 dagen ( $C_{max} = 196 \pm 28.1$  ng/ml;  $C_{dal} = 91.6 - 14.1$  ng/ml;  $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$  ng·h/ml). Steady state blootstelling aan rimonabant is 3.3 keer zo hoog als waargenomen na de eerste dosis. Populatie-farmacokinetische analyse wees minder schommeling in piek-dal plasmaconcentratie uit, maar geen verschillen in steady state AUC bij toename van het gewicht. Bij toename van het gewicht van 65 naar 200 kg, zal  $C_{max}$  naar verwachting afnemen met 24 % en  $C_{dal}$  naar verwachting toenemen met 5 %. De tijd tot steady state is langer bij patiënten met obesitas (25 dagen) ten gevolge van het hogere distributievolume bij deze patiënten. Populatie-farmacokinetische analyse gaf aan dat de farmacokinetiek van rimonabant bij gezonde niet-rokende proefpersonen en patiënten die roken vergelijkbaar is.

### **Effect van voedsel:**

Toediening van rimonabant aan gezonde proefpersonen op de nuchtere maag of met een vetrijke maaltijd liet zien dat  $C_{max}$  en AUC bij voeding respectievelijk 67 % en 48 % toenamen. Bij klinische onderzoeken werd ACOMPLIA 20 mg 's ochtends meestal vóór het ontbijt ingenomen.

### **Distributie:**

De *in-vitro*binding van rimonabant aan menselijk plasma-eiwit is hoog (> 99.9 %) en onverzadigbaar over een breed concentratiebereik. Het perifere distributievolume van rimonabant lijkt kennelijk verband te houden met het lichaamsgewicht, waarbij patiënten met obesitas een hoger distributievolume hebben dan proefpersonen met een normaal gewicht.

### **Biotransformatie:**

Rimonabant wordt *in vitro* gemetaboliseerd via CYP3A4 en amidohydrolase (voornamelijk hepatisch). Circulerende metabolieten dragen niet bij aan de farmacologische activiteit van rimonabant.

### **Uitscheiding:**

Rimonabant wordt voornamelijk uitgescheiden door metabolisme en daaropvolgende biliaire excretie van metabolieten. Slechts ongeveer 3 % van de dosis rimonabant wordt uitgescheiden in de urine, terwijl ongeveer 86 % van de dosis wordt uitgescheiden in de feces als onveranderd geneesmiddel en metabolieten. Bij patiënten met obesitas is de eliminatiehalfwaardetijd langer (ongeveer 16 dagen) dan bij patiënten zonder obesitas (ongeveer 9 dagen) vanwege een groter distributievolume.

### **Speciale populaties**

#### *Etnische groepen:*

Bij onderzoeken met eenmalige en herhaalde doses waren de  $C_{max}$  en AUC van rimonabant vergelijkbaar bij gezonde Japanse proefpersonen en proefpersonen van het Kaukasische ras, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd korter was bij Japanse proefpersonen (3-4 dagen) vergeleken met proefpersonen van het Kaukasische ras (ongeveer 9 dagen). Het verschil in halfwaardetijd was het gevolg van verschillen in perifere distributievolume als gevolg van een lager gewicht bij Japanse proefpersonen.

Patiënten van het negroïde ras kunnen een tot 31 % lagere  $C_{max}$  en een tot 43 % lagere AUC hebben dan patiënten van andere rassen.

#### *Geslacht:*

De farmacokinetiek van rimonabant is bij vrouwelijke en mannelijke patiënten vergelijkbaar.

#### *Ouderen:*

Bij oudere patiënten is de blootstelling iets hoger dan bij jonge patiënten. Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse (leeftijdsgroep 18 - 81 jaar) wordt geschat dat een 75 jaar oude patiënt een 21 % hogere  $C_{max}$  en een 27 % hogere AUC heeft dan een 40 jaar oude patiënt.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Lichte leverinsufficiëntie heeft geen effect op de blootstelling aan rimonabant. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken met betrekking tot de farmacokinetiek bij matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen patiënten met ernstige leverinsufficiëntie onderzocht.

*Patiënten met nierinsufficiëntie:*

Het effect van de nierfunctie op de farmacokinetiek van rimonabant is niet specifiek onderzocht. Op basis van gegevens van populatie-farmacokinetische studies lijken lichte nierinsufficiëntie de farmacokinetiek van rimonabant niet te beïnvloeden. De beperkte gegevens wijzen op een verhoogde blootstelling bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (40 % toename van AUC). Er zijn geen gegevens bij ernstige nierinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De volgende bijwerkingen, welke relevant zouden kunnen zijn voor klinisch gebruik, zijn weliswaar niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus:

Bij studies met knaagdieren en makaken werden sporadisch convulsies waargenomen. Bij honden werden gedurende een onderzoek van 3 maanden geen convulsies waargenomen. In sommige (maar niet alle) gevallen leek het begin van de convulsies verband te houden met procedurestress zoals de behandeling van de dieren. Bij één van de twee farmacologische veiligheidsstudies werd een convulsiebevorderende werking van rimonabant waargenomen. Er werd geen negatief effect van rimonabantbehandeling waargenomen op de EEG-patronen bij ratten.

Bij knaagdierstudies werd een verhoogde incidentie en/of ernst waargenomen van de klinische tekenen die duiden op verhoogde gevoeligheid van de huid (hyperesthesie). Een direct effect van rimonabant kan niet worden uitgesloten.

Tijdens langetermijnstudies bij de rat werden leversteatose en een dosisgerelateerde toename van centrilobulaire necrose waargenomen. Een direct effect van rimonabant kan niet worden uitgesloten.

Bij standaard vruchtbaarheidsstudies met vrouwtjesratten (toediening gedurende 2 weken vóór paring) werd een abnormale oestrus en een afname van het aantal corpora lutea en de vruchtbaarheidsindex waargenomen bij doses rimonabant die maternale toxiciteit veroorzaakten (30 en 60 mg/kg/dag). Na toediening gedurende een langere behandelingsperiode voorafgaand aan paring (9 weken) die herstel van de initiële effecten van rimonabant mogelijk maakte, werden geen negatieve effecten waargenomen op vruchtbaarheid of oestrus. Wat betreft de reproductieparameters werden bij 30 mg/kg geen verschillen waargenomen tussen behandelde dieren en controledieren; bij 60 mg/kg werden nog steeds effecten waargenomen (afname van het aantal corpora lutea, totale aantal innestelingen en levensvatbare foetussen).

Sporadische misvormingen (anencefalie, micro-oftalmie, verwijde hersenventrikels en omfalokèle) werden waargenomen bij embryofetale toxiciteitsstudies met konijnen bij doses die resulteerden in blootstellingen vergelijkbaar met de klinische blootstellingen. Hoewel bij deze doses maternale toxiciteit werd waargenomen, kan een verband met de behandeling niet worden uitgesloten. Er werden geen behandelingsgerelateerde misvormingen waargenomen bij de rat.

Bij de rat werden effecten van rimonabant op de pre- en postnatale ontwikkeling beoordeeld bij doses tot 10 mg/kg/dag. Er was een behandelingsgerelateerde toename van de mortaliteit van de jongen in de periode vóór het spenen. De toegenomen mortaliteit van de jongen kan te wijten zijn aan achterwege blijven van verzorging door het moederdier of opname van rimonabant in melk en/of remming van de zuigreflex die volgens de literatuur bij neonatale muizen wordt veroorzaakt door endocannabinoïde signalering via CB1-receptoren. Er zijn meldingen in de literatuur dat (bij zowel knaagdieren als mensen) de ruimtelijke verdeling en dichtheid van CB1-receptoren in de hersenen tijdens de ontwikkeling verandert. De mogelijke relevantie hiervan voor toediening van een CB1-antagonist is onbekend. Bij het onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling van ratten veroorzaakte blootstelling aan rimonabant *in utero* en via lactatie geen veranderingen in leervermogen of geheugen, maar bij de jongen werden arbitraire effecten op motorische activiteit en auditieve schrikreactie waargenomen ten gevolge van blootstelling aan rimonabant.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern:

maïszetmeel,  
lactosemonohydraat,  
povidon K 30 (E1201),  
croscarmellose-natrium (E468),  
natriumlaurylsulfaat (E487),  
microkristallijne cellulose (E460),  
magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

lactosemonohydraat,  
hypromellose 15 mPa.s (E464),  
titaniumdioxide (E171),  
macrogol 3000

Tabletglansmiddel:

carnaubawas (E903)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC-aluminium blisterverpakkingen met daarin 14, 28, 30, 56, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tablet in PVC-aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen  
Opaakwitte HDPE-flesjes met daarin 28, 98 en 500 filmomhulde tabletten  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

sanofi-aventis.  
174, Avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankrijk

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/344/001-011

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

19 juni 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

- A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG  
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient ervoor te zorgen dat voordat het product op de markt komt het geneesmiddelenbewakingsysteem klaar en operationeel is.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich om het onderzoeksprogramma en de additionele geneesmiddelenbewakingsactiviteiten, die in de Pharmacovigilance Plan beschreven zijn, worden uitgevoerd.

Een geupdate risicomanagementplan dient aangeleverd te worden volgens de CHMP richtlijn over risicomanagementsystemen voor medicinale producten voor humaan gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BMSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos voor de presentaties van 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten in blisters**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ACOMPLIA 20 mg filmomhulde tabletten  
rimonabant

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 20 mg rimonabant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

sanofi-aventis  
174, Avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

**ACOMPLIA**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakkingen van de presentaties van 14, 28, 56, 84 en 98 filmomhulde tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ACOMPLIA 20 mg filmomhulde tabletten  
rimonabant

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

sanofi-aventis

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP{MM/JJJJ}

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakkingen van de presentaties van 30, 70 x 1 en 90 filmomhulde tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ACOMPLIA 20 mg filmomhulde tabletten  
rimonabant

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

sanofi-aventis

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP{MM/JJJJ}

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos van de presentaties van 28, 98 en 500 filmomhulde tabletten in HDPE-flesjes / etiket van HDPE-flesje voor de presentaties van 28, 98 en 500 filmomhulde tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ACOMPLIA 20 mg filmomhulde tabletten  
rimonabant

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 20 mg rimonabant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat.

Zie bijsluiters voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
500 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

sanofi-aventis  
174, Avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

**ACOMPLIA**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### ACOMPLIA 20 mg filmomhulde tabletten (rimonabant)

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- U wordt geadviseerd de informatie in deze bijsluiter met uw familieleden of andere relevante personen te delen.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is ACOMPLIA en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u ACOMPLIA inneemt
3. Hoe wordt ACOMPLIA ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ACOMPLIA
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS ACOMPLIA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Het werkzame bestanddeel van ACOMPLIA is rimonabant. Het werkt doordat het specifieke receptoren in de hersenen en vetweefsels blokkeert, de zogeheten CB1-receptoren. ACOMPLIA is aangewezen bij de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht en bijkomende risicofactoren zoals diabetes of hoge waarden aan vetstoffen (lipiden) in het bloed (dyslipidemia: voornamelijk cholesterol en triglyceriden) ter ondersteuning van dieet en lichaamsbeweging.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ACOMPLIA INNEEMT**

**Neem ACOMPLIA niet in**

- als u op dit moment lijdt aan een depressie
- als u momenteel wordt behandeld voor een depressie
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor rimonabant, of voor één van de andere bestanddelen van ACOMPLIA
- als u borstvoeding geeft.

**Wees extra voorzichtig met ACOMPLIA**

Informeer uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken:

- als u eerder aan een depressie heeft geleden of aan zelfdoding heeft gedacht
- als u een verminderde leverfunctie heeft
- als u een ernstig verminderde nierfunctie heeft
- als u diabetes heeft (zie rubriek 4)
- als u op dit moment wordt behandeld voor epilepsie
- als u jonger bent dan 18 jaar. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van ACOMPLIA bij mensen onder de 18 jaar.

Ernstige psychiatrische stoornissen, inclusief depressie of stemmingswisselingen, zijn gemeld bij patiënten die ACOMPLIA innamen (zie rubriek **MOGELIJKE BIJWERKINGEN**).

Indien u verschijnselen van depressie (zie hieronder) ervaart tijdens de behandeling met ACOMPLIA, dient u uw arts te raadplegen en de behandeling te stoppen.

Tekenen en verschijnselen van depressie kunnen zijn:

Gevoel van verdriet; bedrukte stemming; verlies van interesse in voorheen prettige activiteiten; agitatie; geïrriteerdheid; vertraagde, geremde handelingen; slechte concentratie; angst; moeite met slapen (slapeloosheid); gedachten of woorden over dood of zelfdoding.

U dient uw arts te informeren indien zich na de start van de behandeling één of meerdere van de bovengenoemde symptomen zich voordoen of toenemen.

### **Inname met andere geneesmiddelen**

De werkzaamheid van ACOMPLIA wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van een aantal geneesmiddelen (zogenoemde CYP3A4-remmers) zoals:

- itraconazol (antischimmelmiddel)
- ketoconazol (antischimmelmiddel)
- ritonavir (geneesmiddel voor de behandeling van HIV-infecties)
- telitromycine (antibioticum)
- claritromycine (antibioticum)
- nefazodon (antidepressivum)

Informeer uw arts of apotheker als u de hierboven vermelde geneesmiddelen of eventuele andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, inclusief zonder voorschrift verkrijgbare producten zoals St. Jans-kruid, rifampicine (antibioticum), geneesmiddelen voor gewichtsverlies, geneesmiddelen ter verbetering van de bloedlipiden (vetten), antidiabetesmedicatie en geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie (bijv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) of depressie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

ACOMPLIA dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger bent, denkt dat u mogelijk zwanger bent of van plan bent zwanger te worden tijdens het gebruik van ACOMPLIA.

Gebruik dit geneesmiddel niet wanneer u borstvoeding geeft. Raadpleeg uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om uw baby borstvoeding te geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bij de aanbevolen dosis zal ACOMPLIA naar verwachting uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen niet verminderen.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van ACOMPLIA**

ACOMPLIA-tabletten bevatten lactose. Als u intolerant bent voor sommige suikers dient u contact op te nemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### 3. HOE WORDT ACOMPLIA INGENOMEN

Volg bij het innemen van ACOMPLIA nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is één tablet van 20 mg die eenmaal daags 's ochtends vóór het ontbijt moet worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door.

U moet een caloriebeperkt dieet en een bewegingsprogramma beginnen en blijven volgen om de beste resultaten te verkrijgen. Uw arts moet het vereiste soort dieet en het vereiste bewegingsniveau adviseren, dat past bij uw specifieke conditie en algehele gezondheid.

#### **Inname van ACOMPLIA met voedsel en drank**

ACOMPLIA dient eenmaal daags 's ochtends vóór het ontbijt te worden ingenomen.

#### **Wat u moet doen als u meer van ACOMPLIA heeft ingenomen dan u zou mogen**

Als u meer ACOMPLIA heeft ingenomen dan zou mogen, dient u een arts of apotheker te raadplegen.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten ACOMPLIA in te nemen**

Neem het in zodra u eraan denkt, maar neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan ACOMPLIA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen in meer dan 1 op de 10 gevallen voor) die zijn voorgekomen bij patiënten die ACOMPLIA gebruikten, zijn o.a.: misselijkheid en infectie van de bovenste luchtwegen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen in meer dan 1 op de 100 gevallen voor maar in minder dan 1 op de 10 gevallen) die zijn voorgekomen bij patiënten die ACOMPLIA gebruikten, zijn o.a.: maagklachten, overgeven, moeite met slapen, zenuwachtigheid, depressie, prikkelbaarheid, duizeligheid, diarree, angst, jeuk, overmatig zweten, spierkrampen of spasmen, vermoeidheid, bloeduitstorting, peespijn en -ontsteking (tendinitis), geheugenverlies, rugpijn (sciatica), veranderde gevoeligheid (minder gevoelig of een abnormaal branderig of prikkend gevoel) van handen en voeten, opvliegers, vallen, griep en verstuiken van de gewrichten.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen in minder dan 1 op de 100 gevallen, maar in meer dan 1 op de 1000 gevallen voor) die zijn opgetreden bij patiënten die ACOMPLIA gebruikten, zijn o.a.: Slaperigheid (lethargie), beven (tremor), nachtelijk zweten, panieksymptomen, hikken, woede, rusteloosheid (dysforie), emotionele stoornis, gedachten aan zelfdoding, agressiviteit of agressief gedrag, hypoglykemie (lage bloedsuiker).

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen in minder dan 1 op de 1000 gevallen voor) die zijn opgetreden bij patiënten die ACOMPLIA gebruikten, zijn o.a.: hallucinaties.

Gedurende post-marketing zijn ook de volgende bijwerkingen gerapporteerd (onbekende frequentie): Convulsies (toevallen), aandachtsstoornissen, zinsbedrog (waanidee)), paranoia, jeuk, hoofdpijn en maagpijn

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U ACOMPLIA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik ACOMPLIA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de buitenverpakking na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat ACOMPLIA

Het werkzame bestanddeel is rimonabant. Eén filmomhulde tablet bevat 20 mg rimonabant.

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: maïszetmeel, lactosemonohydraat, povidon K 30 (E1201), croscarmellose-natrium (E468), natriumlaurylsulfaat (E487), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat

Tabletomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose 15 mPa.s (E464), titaniumdioxide (E171), macrogol 3000

Tabletglansmiddel: carnaubawas (E903)

### Hoe ziet ACOMPLIA er uit en wat is de inhoud van de verpakking

ACOMPLIA 20 mg wordt geleverd als traanvormige, witte filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie '20'.

ACOMPLIA is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90 en 98 tabletten, in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 70 x 1 tabletten en in witte plastic flesjes met daarin 28, 98 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

sanofi-aventis  
174, Avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankrijk

#### Fabrikanten

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd