

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ACOMPLIA 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 20 mg rimonabant

Hjälpämnen:

Tabletterna innehåller ca 115 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Bikonvexa, droppformade, vita tabletter präglade med "20" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som tilläggsbehandling till diet och motion för behandling av feta patienter ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), eller överviktiga patienter ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$) vid samtidig förekomst av riskfaktor(er), såsom typ 2-diabetes eller dyslipidemi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen till vuxna är en 20 mg tablett en gång dagligen på morgonen före frukost.

Behandlingen bör startas tillsammans med ett lätt reducerat kaloriintag.

Säkerheten och effekten hos rimonabant har inte utvärderats under längre tid än 2 år.

- Särskilda patientgrupper

Äldre:

Ingen dosjustering krävs hos äldre (se avsnitt 5.2). ACOMPLIA bör användas med försiktighet till patienter över 75 år (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

ACOMPLIA bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

ACOMPLIA bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

ACOMPLIA bör inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Barn:

ACOMPLIA rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Amning.

Pågående egentlig depression och/eller behandling med antidepressiva medel (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

- *Depressionssjukdomar*

Depressionssjukdomar eller förändring av sinnesstämningen med depressiva symptom har rapporterats hos upp till 10% och självmordstankar hos upp till 1% av patienterna som fick rimonabant (se avsnitt 4.8). Rimonabant bör inte användas till patienter som har pågående självmordstankar och/eller har självmordstankar och depressionssjukdomar i anamnesen, om inte fördelarna med behandlingen överväger riskerna hos den enskilda patienten. (Se avsnitt 4.3 och 4.8)

Fetma är ett tillstånd som kan associeras med depressionssjukdomar. Depressionssjukdomar kan i sin tur förknippas med en ökad risk för självmordstankar, självskadande beteende och självmord.

Förskrivaren bör omsorgsfullt undersöka om patienten tidigare har haft depressionssjukdomar för att utvärdera eventuella risker med rimonabantbehandlingen.

Depressiva reaktioner kan inträffa hos patienter med fetma och som saknar andra uppenbara riskfaktorer. Efter godkännande av läkemedlet tycks mer än hälften av de patienter som utvecklar depressiva reaktioner göra det inom 1 månad och ungefär 80% inom 3 månader efter behandlingsstart. Efter behandlingsstart bör patienter följas upp aktivt avseende symptom på psykiska störningar, särskilt depression. Om depression diagnosticeras under behandling med rimonabant, ska behandlingen avbrytas. Patienten ska följas upp och behandlas såsom tillståndet kräver.

Patienter, särskilt de med depressionssjukdomar eller förstämningstillstånd i anamnesen bör liksom släktingar och andra till patienten närstående personer informeras om vikten av att vara observant på utvecklingen av sådana symptom och att omedelbart söka medicinsk rådgivning om de skulle uppkomma.

- *Andra psykiatriska tillstånd*

Behandling med rimonabant rekommenderas inte till patienter med okontrollerad psykiatrisk sjukdom. Om psykiatrisk sjukdom diagnostiseras under behandling med rimonabant, ska behandlingen avbrytas.

- *Kramper*

Rimonabant har inte studerats hos patienter som behandlas för epilepsi. I kliniska prövningar har inga skillnader i anfallsfrekvens mellan patienter som fått rimonabant eller de som fått placebo observerats. Rimonabant bör dock användas med försiktighet till denna patientgrupp, se även avsnitt 5.3.

- *Nedsatt leverfunktion*

Eftersom rimonabant metaboliseras i levern rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Användning av rimonabant till patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte eftersom farmakokinetiken och säkerheten inte har studerats hos denna patientgrupp.

- *Nedsatt njurfunktion*

Det finns begränsad erfarenhet från patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och inga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Rimonabant bör inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Äldre*

Effekten och säkerheten vid behandling av patienter över 75 år med rimonabant är inte tillräckligt dokumenterad. Rimonabant bör användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

- *Ras*

Den kliniska effekten (viktnedgång) av rimonabant var mindre hos svarta patienter än hos kaukasier. Detta kan bero på högre clearance för rimonabant än hos kaukasier, vilket ger lägre exponering (se avsnitt 5.2).

- *Patienter med diabetes*

På grund av effekten på blodglukosnivån med rimonabant, kan hypoglykemi inträffa hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att blodglukosnivån övervakas hos dessa patienter.

- *Läkemedelsinteraktion*

Rimonabant bör användas med försiktighet i kombination med potenta CYP3A-hämmare (t. ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin, nefazodon) (se avsnitt 4.5).

- *Laktos*

Eftersom ACOMPLIA tabletter innehåller laktos bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Patienterna bör uppmanas att inte öka dosen av ACOMPLIA.

I studierna med rimonabant exkluderades patienter som haft en kardiovaskulär händelse (hjärtinfarkt, stroke, etc) för mindre än 6 månader sedan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro metaboliseras rimonabant både via CYP3A och via amidohydrolas (huvudsakligen i levern). Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare leder till ökad exponering för rimonabant. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare förväntas leda till minskad exponering för rimonabant.

Risk för att andra läkemedel påverkar rimonabant:

Samtidig administrering av ketokonazol (en potent CYP3A4-hämmare) ökade AUC för rimonabant med 104 % (95 % konfidensintervall: 40 % - 197 %). En liknande ökning av exponeringen kan förväntas med andra potenta CYP3A4-hämmare. Försiktighet tillråds vid samtidig användning av ACOMPLIA och potenta CYP3A4-hämmare (t. ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin, nefazodon).

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (t. ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) har inte studerats, men det förväntas att potenta CYP3A4-inducerare kan minska plasmakoncentrationerna av rimonabant och därmed ge minskad effekt.

Samtidig administrering av orlistat, etanol eller lorazepam hade ingen signifikant effekt på plasmanivåerna av rimonabant.

Risk för att rimonabant påverkar andra läkemedel:

Den hämmande effekten på CYP2C8 har inte studerats *in vivo*. *In vitro* har rimonabant dock en svagt hämmande effekt på CYP2C8. Risken för hämning av CYP2C8 *in vivo* förefaller vara låg. Rimonabant varken hämmar eller inducerar andra CYP-enzym eller P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Detta har bekräftats kliniskt i specifika studier med midazolam (CYP 3A4-substrat), warfarin (CYP 2C9-substrat) och digoxin (ett P-gp-substrat).

Farmakokinetiken vid steady-state för ett oralt antikonceptionellt medel innehållande en kombination av etinylestradiol och levonorgestrel förändrades inte signifikant vid samtidig administrering av rimonabant.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inga adekvata eller väl genomförda studier på gravida kvinnor. Det går inte att dra någon slutsats av djurstudier, men de tyder på skadliga effekter på embryonal-/fosterutvecklingen (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Användning under graviditet rekommenderas därför inte. Patienterna skall därför informera den behandlande läkaren om de blir gravida under behandlingen med ACOMPLIA.

Rimonabant har påvisats i bröstmjölk hos diande råttor och rimonabant kan hämma sugreflexen. Det är okänt om rimonabant utsöndras i human bröstmjölk. ACOMPLIA är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Kognitiva undersökningar i klinisk-farmakologiska studier har visat att rimonabant saknar signifikanta kognitiva eller sedativa effekter.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos ACOMPLIA 20 mg har utvärderats hos omkring 2500 patienter som inkluderats i studier där effekterna på metabolism och viktminskning undersökts hos överviktiga och feta patienter och hos omkring 3800 patienter på andra indikationer. I de placebokontrollerade studierna avbröt 15,7 % av patienterna som fick rimonabantbehandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott var illamående, humörsvängningar med depressiva symptom, depressionssjukdomar, ångest och yrsel.

Depressionssjukdomar rapporterades hos 3,2 % av feta patienter eller överviktiga patienter med samtidig förekomst av riskfaktor(er) och som behandlats med rimonabant 20 mg. Dessa var vanligen lindriga till måttligt svåra och var i samtliga fall övergående antingen efter korrigerande behandling eller efter avbrytande av behandlingen med rimonabant och inga särskiljande karaktäristika sågs i dessa fall, jämfört med vad som rapporterades i kontrollgrupperna.

Följande tabell (tabell 1) visar alla biverkningar som uppstod under behandlingen i placebokontrollerade studier hos patienter som behandlades för viktnedgång och liknande metaboliska sjukdomar där frekvenserna var signifikant högre än motsvarande placebo-frekvens (för händelser ≥ 1 %) eller bedömdes vara kliniskt relevanta (för händelser < 1 %).

Klassificering av förväntade frekvenser hos biverkningarna:

Mycket vanlig (≥ 10 %), vanlig (≥ 1 , < 10 %), mindre vanlig ($\geq 0,1$, < 1 %), sällsynt ($\geq 0,01$, $< 0,1$ %), mycket sällsynt ($< 0,01$ %). Okänt (kan inte bedömas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1:

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Gastroenterit		
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi*	
Psykiska störningar		Depressionssjukdomar Humörsvängningar med depressionssymptom Ångest Irritabilitet Nervositet Sömnrubbingar Sömnsvårigheter Parasomni	Paniksymptom Ilska Dysfori Förändringar i stämningsläge Självordstankar Aggressivitet Aggressivt beteende	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet		Minnesförlust Yrsel Hypoestesi Ischias Parestesier	Letargi Tremor	
Blodkärl		Blodvallningar		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hicka	
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré Kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Ökad svettning	Nattlig svettning	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Tendinit Muskelkramper Muskelspasmer		
Allmänna symptom		Asteni/trötthet Influensa		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall Blåmärken Ledstukning		

*frekvensen baseras endast på rapporter från feta och överviktiga patienter med diabetes.

I kliniska studier på andra indikationer har följande ytterligare biverkningar rapporterats som vanliga:

- infektioner och infestationer: sinuit
- metabolism och nutrition: anorexi, minskad aptit
- magtarmkanalen: obehagskänsla i magen, muntorrhet.

Efter godkännande av läkemedlet

Följande ytterligare biverkningar rapporterades efter att läkemedlet godkänkts (okänd frekvens):

- Psykiska störningar: psykotiska tillstånd inkl. hallucinationer, vanföreställningar och paranoia.
- Hud och subkutan vävnad: hudutslag.
- Centrala och perifera nervsystemet: kramper, uppmärksamhetsstörningar, huvudvärk.
- Magtarmkanalen: buksmärta.

Laboratorievärden

ACOMPLIA har inte visats påverka värdena i laboratorietester.

4.9 Överdoser

Erfarenheterna vid överdosering av rimonabant är begränsade. I en tolerabilitetsstudie med engångsdos gavs doser upp till 300 mg till ett begränsat antal individer och endast lätta symptom rapporterades. Dessa inkluderade huvudvärk, eufori, trötthet och sömnsvårigheter. Den farmakokinetiska profilen visar på att en plattå för exponeringen uppnås vid 180 mg. Det finns ingen specifik antidot mot rimonabant och därför bör lämpliga stödjande åtgärder vidtagas vid en överdos. Behandlingen bör bestå av de allmänna åtgärderna som man vidtar vid hantering av överdoser, såsom att hålla luftvägarna fria och övervaka kardiovaskulära funktioner samt allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiobesitansmedel
ATC-kod A08AX01

Rimonabant är en selektiv cannabinoid-1-receptor (CB1)-antagonist som hämmar de farmakologiska effekterna av cannabinoidagonister *in vitro* och *in vivo*.

Det endocannabinoida systemet är ett fysiologiskt system i hjärnan och i perifera vävnader (inklusive adipocyter) som påverkar energibalansen, glukos- och lipidmetabolismen och kroppsvikten, och i neuronerna i det mesolimbiska systemet reglerar det intaget av begärliga, söta eller feta livsmedel.

Resultat i kliniska prövningar

Viktkontroll

Totalt inkluderades fler än 6800 patienter i kliniska fas 2- och fas 3-studier. De patienter som inkluderades i fas 3-prövningarna följde en restriktiv diet som ordinerades av en dietist och de uppmanades att öka den fysiska aktiviteten. Patienterna hade BMI ≥ 30 kg/m² eller BMI > 27 kg/m² med hypertoni och/eller dyslipidemi vid inklusionen. Ungefär 80 % av populationen var kvinnor, 87 % var kaukasier och 9 % var svarta. Erfarenheten hos patienter över > 75 år och hos orientaler/asiater är begränsad.

Signifikanta skillnader i medelviktminskning från baseline till efter ett års behandling har visats för ACOMPLIA 20 mg jämfört med placebo i tre studier som utförts hos patienter utan diabetes. Medelviktminskningen var 6,5 kg från baseline till efter 1 år för ACOMPLIA 20 mg, jämfört med 1,6 kg för placebo (Skillnad -4,9 kg CI_{95%} -5,3; -4,4, $p < 0,001$).

Procentandelen av patienterna som minskade 5 % repektive 10 % i kroppsvikt från baseline till efter 1 års behandling anges i tabell 2:

Tabell 2

	Studier på patienter utan diabetes		Studier på patienter med diabetes	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Vikt vid baseline (kg)	101	101	96	95
Individer med 5 % viktne g ång	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Skillnad (CI _{95%})	31,1 % (28 %; 34 %)		34,9 % (28 %; 41 %)	
Individer med 10 % viktne g ång	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Skillnad (CI _{95%})	19,2 % (17 %; 22 %)		14,2 % (10 %; 19 %)	

Den största delen av den observerade viktnegången erhölls under de första nio månaderna av behandlingen. Viktnegången bibehölls under upp till två år med ACOMPLIA 20 mg. Viktnegången efter två års behandling var 5,1 kg hos patienter som erhöll ACOMPLIA 20 mg och 1,2 kg hos patienter som fick placebo (Skillnad -3,8 kg, CI_{95%} -4,4; -3,3, p< 0,001).

Rimonabant 20 mg minskade risken för viktökning. Patienter som erhöllit ACOMPLIA 20 mg under ett år omrandomiserades till ACOMPLIA 20 mg eller placebo. Efter två år hade de patienter som fortsatt med rimonabant en total viktminskning på i genomsnitt 7,5 kg under 2 år, medan de patienter som omrandomiserats till placebogruppen under det andra året hade en total viktminskning på i genomsnitt 3,1 kg under 2 år. Efter två år var skillnaden i total viktminskning mellan ACOMPLIA och placebo -4,2 kg (CI_{95%} -5,0; -3,4, p< 0,001).

Vid behandling med rimonabant erhölls signifikant minskning av midjemåttet, som är en känd markör för bukfett.

Effekterna på kroppsvikten föreföll vara likartad hos män och kvinnor. Hos det begränsade antalet svarta patienter var viktminskningen mindre uttalad (genomsnittlig skillnad mot placebo -2,9 kg). Inga slutsatser kan dras angående effekterna hos patienter över 75 år eller hos asiatiska/orientalska patienter på grund av det låga antalet patienter.

Viktknttroll och ytterligare riskfaktorer

I studierna på patienter utan diabetes, där det ingick en blandad population av individer med eller utan (behandlad) dyslipidemi, observerades en ökning i HDL-C och en minskning i triglycerider (vid ett år). För HDL-C sågs en genomsnittlig ökning på 16,4 % med rimonabant 20 mg (baseline HDL-C 1,24 mmol/l), jämfört med en ökning på 8,9 % för placebo (baseline HDL-C 1,21 mmol/l). Skillnaden var statistiskt signifikant (Skillnad 7,9 % CI_{95%} 6,6 %; 9,2 %, p< 0,001). För triglycerider sågs en genomsnittlig minskning på 6,9 % med rimonabant 20 mg (baseline TG 1,62 mmol/l), jämfört med en ökning på 5,8 % för placebo (baseline TG 1,65 mmol/l). Skillnaden var statistiskt signifikant (Skillnad -13,3 % CI_{95%} -16,5; -10,2 % p< 0,001). Man uppskattar att ungefär hälften av de observerade förbättringarna i HDL-C och triglycerider hos patienterna som erhöll rimonabant 20 mg översteg vad som kan förväntas vid enbart viktminskning. I allmänhet hade ACOMPLIA 20 mg ingen signifikant effekt på total-C- eller LDL-C-nivåerna.

I en studie på patienter med typ 2-diabetes (RIO-Diabetes) som var överviktiga eller feta och som behandlades med metformin eller sulfonureider sågs förbättringar i HbA1c och kroppsvikten. Den absoluta förändringen i HbA1c vid ett år var -0,6 för rimonabant 20 mg (baseline 7,3 %) och +0,1 för placebo (baseline 7,2 %). Skillnaderna var statistiskt signifikanta (Skillnad -0,7 %, CI_{95%} -0,80;-0,5, p< 0,001).

Efter ett år var viktminskningen i medeltal 5,3 kg för ACOMPLIA 20 mg jämfört med en viktminskning för placebo på 1,4 kg (Skillnad -3,9 kg CI_{95%} -4,6; -3,3, p< 0,001). Andelen patienter som minskade 5% och 10% i kroppsvikt från baseline efter ett års behandling visas i tabell 2.

I en andra studie på tidigare farmakologiskt obehandlade typ 2 diabetes patienter med fetma (Serenade), var den absoluta förändringen i HbA1c (med en baseline på 7,9% för båda grupperna) vid 6 månader -0,8 för rimonabant 20 mg och -0,3 för placebo (Skillnad -0,51 CI_{95%} -0,78, -0,24 p<0,001). Andelen patienter som nådde HbA1c <7% var 51% i rimonabantgruppen och 35% i placebogrupperna. Skillnaden i förändring av medelkroppsvikten mellan 20 mg och placebogrupperna var 3,8 kg (CI_{95%} -5,0, -2,6 p<0,001).

Förändringarna i HDL-C och TG i denna population var likvärdiga med dem hos populationen utan diabetes. Man uppskattar att ungefär hälften av den observerade medelförbättringen i HbA1c hos patienterna som erhöll rimonabant 20 mg översteg vad som kan förväntas vid enbart viktminskning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos rimonabant är relativt linjär upp till ungefär 20 mg. AUC ökade mindre än proportionellt mot dos vid doser över 20 mg.

Absorption:

Rimonabant uppvisar hög permeabilitet *in vitro* och är inte ett substrat för P-glykoprotein. Den absoluta biotillgängligheten för rimonabant har inte undersökts. Efter upprepad dosering av doser på 20 mg en gång dagligen till fastande friska individer erhålls maximala plasmakoncentrationer efter ungefär 2 timmar och steady-state plasmanivåer erhålls inom 13 dagar ($C_{max} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; $C_{trough} = 91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$ ng.h/ml). Exponeringen för rimonabant vid steady-state är 3,3-faldigt högre än efter den första dosen. Vid farmakokinetisk populationsanalys visades en minskande skillnad mellan maximala plasmakoncentrationer och dalvärden, men inga skillnader i AUC vid steady-state med ökad vikt. När vikten ökar från 65 till 200 kg förväntas C_{max} minska med 24 % och C_{trough} förväntas öka med 5 %. Tiden till steady-state är längre hos feta patienter (25 dagar) som en konsekvens av större distributionsvolym hos dessa patienter. En populationsfarmakokinetisk analys tyder på att farmakokinetiken hos rimonabant är liknande hos friska icke-rökare och hos patienter som röker.

Effekt av föda:

Vid administrering av rimonabant till friska individer tillsammans med en måltid med högt fetthinnehåll var C_{max} och AUC 67 % respektive 48 % högre än vid intag i fastande tillstånd. I de kliniska studierna gavs ACOMPLIA 20 mg på morgonen, vanligen före frukost.

Distribution:

Bindningen för rimonabant till humana plasmaproteiner *in vitro* är hög (> 99,9 %) och inte mättningsbar över ett stort koncentrationsintervall. Den skenbara perifera distributionsvolymen för rimonabant förefaller vara beroende av kroppsvikten där feta patienter har större distributionsvolym än normalviktiga individer.

Biotransformering:

Rimonabant metaboliseras både via CYP3A och amidohydrolas (huvudsakligen i levern) *in vitro*. De cirkulerande metaboliterna bidrar inte till den farmakologiska effekten.

Eliminering:

Rimonabant elimineras huvudsakligen genom metabolisering följt av utsöndring av metaboliterna via gallan. Endast ca 3 % av rimonabantdosen elimineras via urinen, medan ca 86 % av dosen utsöndras i feces som oförändrad substans och metaboliter. Hos feta patienter är eliminationshalveringstiden längre (ca 16 dagar) än hos patienter som inte är feta (ca 9 dagar) eftersom distributionsvolymen är större.

Särskilda patientgrupper:

Etnicitet:

I endosstudier och studier med upprepad dosering var C_{max} och AUC för rimonabant liknande hos friska japanska och kaukasiska individer, medan eliminationshalveringstiden var kortare hos japanerna (3-4 dagar) än hos kaukasierna (ca 9 dagar). Skillnaden i halveringstid berodde på skillnader i perifer distributionsvolym som en konsekvens av att de japanska individerna hade lägre vikt.

Svarta patienter kan ha upp till 31 % lägre C_{max} och 43 % lägre AUC än patienter med annan etnicitet

Kön:

Farmakokinetiken hos rimonabant är liknande hos kvinnliga och manliga patienter.

Äldre:

Äldre patienter har något högre exponering än yngre patienter. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (åldersintervall 18 – 81 år) förväntas en 75-årig patient ha 21 % högre C_{max} och 27 % högre AUC än en 40-årig patient.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Lätt nedsatt leverfunktion förändrar inte exponeringen för rimonabant. Det finns inte tillräckliga data för att dra några slutsatser beträffande farmakokinetiken vid måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos rimonabant har inte specifikt studerats. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys förefaller inte lätt nedsatt njurfunktion påverka farmakokinetiken hos rimonabant. Begränsade data tyder på ökad exponering hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (40 % ökning av AUC). Det finns inga data vid gravt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar, som inte sotts i kliniska prövningar men hos djur vid exponeringsnivåer som var likvärdiga med kliniska exponeringsnivåer, har möjligen relevans för den kliniska användningen:

Kramper sågs sporadiskt i studier på gnagare och makaker. Inga kramper sågs hos hundar under en 3-månadersstudie. I en del fall, men inte i alla fall, föreföll krampanfallen ha samband med stress vid försöken, t ex vid hantering av djuren. En krampframkallande effekt av rimonabant sågs i en av två säkerhetsfarmakologiska studier. Ingen negativ effekt av behandling med rimonabant sågs på EEG-mönstret hos råttor.

Ökad frekvens och/eller allvarlighetsgrad av kliniska tecken på ökad taktill hyperestesi sågs i studier på gnagare. En direkt effekt hos rimonabant kan inte uteslutas.

Fettinlagring i levern och en dosrelaterad ökning av centrilobulär nekros observerades i långtidsstudier på råttor. En direkt effekt hos rimonabant kan inte uteslutas.

I standardstudier av fertilitet hos honråttor (dosering under 2 veckor före parning) sågs onormal östrogencykel och en minskning i antal gulkroppar och fertilitetsindex vid doser av rimonabant som var toxiska hos moderdjuren (30 och 60 mg/kg/dygn). Efter dosering under längre tid före parning (9 veckor) och som tillät återhämtning från de initiala effekterna av rimonabant, sågs inga negativa effekter på fertiliteten eller östrogencykeln. För reproduktionsparametrarna sågs inga skillnader mellan behandlade djur och kontroller vid 30 mg/kg och vid 60 mg/kg sågs fortfarande effekter (minskat antal gulkroppar, totalt antal implantationer och livsdugliga foster).

Sporadiska missbildningar (anencefali, mikrooftalmi, vidgade ventriklar i hjärnan och omphacele) observerades i studier av embryofetal toxicitet på kanin vid doser som var jämförbara med den kliniska exponeringen. Doserna var toxiska för moderdjuren, men det kan inte uteslutas att det fanns ett samband med behandlingen. Inga behandlingsrelaterade missbildningar sågs hos råttor.

Effekterna av rimonabant på pre- och postnatal utveckling utvärderades på råttor i doser upp till 10 mg/kg/dygn. En behandlingsrelaterad ökning i mortaliteten hos ungarna sågs före avvänjningsperioden. Den ökade mortaliteten hos ungarna kan bero på oförmåga hos honorna att dia eller på intag av rimonabant via mjölken och/eller hämning av sugreflexen som i litteraturen har rapporterats initieras hos neonatala möss genom endocannabinoida signaler via CB1-receptorer. Det finns litteraturrapporter, både för råttor och för människa, att den spatiala distributionen och tätheten hos CB1-receptorerna i hjärnan ändras under utvecklingen. Den möjliga relevansen av detta för administrering av en CB1-antagonist är okänd. I en studie av pre- och postnatal utveckling på råttor med exponering *in utero* eller via bröstmjölk gav inte rimonabant några förändringar på inlärning eller minne, men tvetydiga effekter på motorisk aktivitet och reaktion på plötsliga ljud observerades hos ungarna som ett resultat av exponering för rimonabant.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

majsstärkelse,
laktosmonohydrat,
povidon K 30 (E1201),
kroskarmellosnatrium (E468),
natriumlaurilsulfat (E487),
mikrokristallin cellulosa (E460),
magnesiumstearat

Tablettdragering:

laktosmonohydrat,
hypromellos 15 mPa.s (E464),
titandioxid (E171)
makrogol 3000

Tablettpolering:

karnaubavax (E903)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC-aluminium innehållande 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmdragerade tabletter.

70 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade blisterförpackningar av PVC-aluminium för endosbruk. Ogenomskinliga vita HDPE-burkar innehållande 28, 98 eller 500 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/344/001-011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19 juni 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall förvissa sig om att det finns ett fungerande system för biverkningsbevakning innan produkten lanseras på marknaden.

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att utföra den farmakologiska övervakning som beskrivs i planen för biverkningsbevakning.

En uppdaterad riskhanteringsplan skall tillhandahållas enligt CHMP:s riktlinjer för riskhanteringssystem för humanläkemedel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong med 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 och 98 filmdragerade tabletter i blister

1. LÄKEMEDELETS NAMN

ACOMPLIA 20 mg filmdragerade tabletter
rimonabant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg rimonabant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
70x1 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ACOMPLIA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 14, 28, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ACOMPLIA 20 mg filmdragerade tabletter
rimonabant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅ
TI
ON
TO
FR
LÖ
SÖ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 30, 70 x 1 och 90 filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ACOMPLIA 20 mg filmdragerade tabletter
rimonabant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte lägre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Kartong med 28, 98 och 500 filmdragerade tabletter i HDPE-burkar / Etikett till HDPE-burk med 28, 98 och 500 filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ACOMPLIA 20 mg filmdragerade tabletter
rimonabant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg rimonabant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ACOMPLIA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

ACOMPLIA 20 mg filmdragerade tabletter (rimonabant)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.
- Det rekommenderas att du delger släktingar eller andra närstående personer informationen i denna bipacksedel.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad ACOMPLIA är och vad det används för
2. Innan du tar ACOMPLIA
3. Hur du tar ACOMPLIA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ACOMPLIA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ACOMPLIA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Den aktiva substansen i ACOMPLIA är rimonabant. Den verkar genom att blockera särskilda receptorer s.k. CB1-receptorer, som finns i hjärnan och i fettvävnad. ACOMPLIA används för behandling av feta, eller överviktiga patienter med samtidig förekomst av riskfaktorer som diabetes eller höga nivåer av fetter i blodet som kallas lipider (dyslipidemi; främst kolesterol och triglycerider), som ett komplement till diet och motion.

2. INNAN DU TAR ACOMPLIA

Ta inte ACOMPLIA

- om du lider av depression.
- om du behandlas för depression
- om du är allergisk (överkänslig) mot rimonabant eller något av övriga innehållsämnen i ACOMPLIA,
- om du ammar.

Var särskilt försiktig med ACOMPLIA

Tala med din läkare innan du börjar ta detta läkemedel:

- om du tidigare har haft depression eller självmordstankar
- om du har nedsatt leverfunktion
- om du har allvarligt nedsatt njurfunktion
- om du har diabetes (se avsnitt 4)
- om du har pågående epilepsibehandling
- om du är yngre än 18 år. Information om användning av ACOMPLIA hos personer yngre än 18 år saknas.

Allvarliga psykiatriska reaktioner inkluderande depression och humörsvängningar har rapporterats hos patienter som behandlats med ACOMPLIA (se avsnittet **EVENTUELLA BIVERKNINGAR**).

Om du upplever symtom på depression (se nedan) under behandlingen med ACOMPLIA, ska du kontakta din läkare och avbryta behandlingen.

Symtom som kan sättas i samband med depression kan vara:

Sorgsenhet, sänkt stämningsläge; bristande intresse för aktiviteter som tidigare upplevts som lustfyllda; agitation; irritabilitet; förlångsamt, hämmat uppträdande; nedsatt koncentration; ångest; sömnsvårigheter (insomni); tankar eller uttalade tankar om död eller självmord.

Informera läkaren om något av ovanstående symtom uppstår eller förvärras efter att behandlingen har påbörjats.

Användning av andra läkemedel

Effekten av ACOMPLIA ökar vid samtidigt intag av vissa läkemedel (s.k. CYP3A4-hämmare) som:

- itrakonazol (medel mot svampinfektion)
- ketokonazol (medel mot svampinfektion)
- ritonavir (medel för behandling av HIV-infektion)
- telitromycin (antibiotikum)
- klaritromycin (antibiotikum)
- nefazodon (medel mot depression)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit ovanstående läkemedel eller andra läkemedel, även receptfria sådana, som johannesört, rifampicin (antibiotikum), läkemedel för viktminskning, läkemedel för att förbättra blodlipider (fetter), läkemedel mot diabetes och läkemedel för att behandla epilepsi (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) eller depression.

Graviditet och amning

ACOMPLIA bör inte användas under graviditet.

Kontakta omedelbart läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid medan du tar ACOMPLIA.

Ta inte detta läkemedel om du ammar. Informera din läkare om du ammar eller om du planerar att amma ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid rekommenderad dos förväntas inte ACOMPLIA minska förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i ACOMPLIA

ACOMPLIA tabletter innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR ACOMPLIA

Ta alltid ACOMPLIA enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är en tablett à 20 mg att tas en gång dagligen på morgonen före frukost. Tabletten ska sväljas hel.

Du måste påbörja och fortsätta med en diet med minskat kaloriinnehåll samt följa ett program för fysisk aktivitet för att uppnå bästa resultat. Din läkare bör rekommendera vilken typ av diet och grad av fysisk aktivitet som krävs och som passar dina speciella förutsättningar och allmänna hälsa.

Intag av ACOMPLIA med mat och dryck

ACOMPLIA ska tas en gång dagligen på morgonen före frukost.

Om du har tagit för stor mängd av ACOMPLIA

Om du har tagit för stor mängd av ACOMPLIA, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta ACOMPLIA

Ta tabletten så snart du kommer ihåg den, men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan ACOMPLIA orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mycket vanliga biverkningar, som förekommer hos fler än 1 av 10, och har inträffat hos patienter som behandlats med ACOMPLIA inkluderar:
illamående och övre luftvägsinfektion.

Vanliga biverkningar som förekommer hos fler än 1 av 100 men färre än 1 av 10, och som har inträffat hos patienter som behandlats med ACOMPLIA inkluderar:

magbesvär, kräkning, sömnsvårigheter, oro, depression, irritabilitet, yrsel, diarré, ångest, klåda, överdriven svettning, muskelkramper eller krampanfall, trötthet, blåmärken, smärta och inflammation i senor (tendinit), minnesförlust, ryggvärk (ischias), förändrad känslighet (minskad känslighet eller onormal sveda eller stickningar) i händer och fötter, blodvallningar, fall, influensa och ledstukning.

Mindre vanliga biverkningar, som förekommer hos färre än 1 av 100 men fler än 1 av 1000, och har inträffat hos patienter som behandlats med ACOMPLIA inkluderar:

sömnighet (letargi), diarré, nattsveptningar, paniksymtom, hicka, ilska, rastlöshet (dysfori), känslöstörning, självmordstankar, aggressivitet eller aggressivt beteende, hypoglykemi (låg blodsocker).

Sällsynta biverkningar, som förekommer hos färre än 1 av 1000, och har inträffat hos patienter som behandlats med ACOMPLIA inkluderar: hallucinationer.

Efter att läkemedlet godkänts har följande biverkningar rapporterats (okänd frekvens):

Kramper, uppmärksamhetsstörningar, vanföreställningar (tankestörning), paranoia, hudutslag, huvudvärk och magont.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ACOMPLIA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterförpackningen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är rimonabant. En filmdragerad tablett innehåller 20 mg rimonabant.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: majsstärkelse, laktosmonohydrat, povidon K 30 (E1201), kroskarmellosnatrium (E468), natriumlaurilsulfat (E487), mikrokristallin cellulosa (E460), magnesiumstearat.

Tablettdragering: laktosmonohydrat, hypromellos 15 mPa.s (E464), titandioxid (E171), makrogol 3000.

Tablettpolering: karnaubavax (E903).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ACOMPLIA 20 mg tillhandahålls som droppformade, vita filmdragerade tabletter, präglade med "20" på ena sidan.

ACOMPLIA förekommer i blisterförpackningar med 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 tabletter, i perforerade endosblisterförpackningar med 70 x 1 tabletter och i vita plastburkar med 28, 98 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/> .

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning