

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ACOMPLIA 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 20 mg rimonabanttia.

Apuaineet:

Tabletti sisältää noin 115 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen kaksoiskupera, pisanamuotoinen, valkoinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruokavalion ja liikunnan lisänä lihavien potilaiden ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tai sellaisten ylipainoisten potilaiden ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$), joilla on yksi tai useampia ylipainoon liittyviä riskitekijöitä, kuten tyypin 2 diabetes tai dyslipidemia, hoitoon (ks. kohta 5.1).

Poistettu:

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuisille suositeltu annos on yksi 20 mg tabletti vuorokaudessa aamuisin ennen aamiaista.

Hoito tulee aloittaa yhdessä lievästi vähäkalorisen ruokavalion kanssa.

Rimonabantin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu 2 vuoden ajan.

- Erityispotilasryhmät

Ikäkkäät potilaat:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen ikääntyneillä potilailla (ks. kohta 5.2). ACOMPLIA-tabletteja tulee käyttää varoen yli 75-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. ACOMPLIA-tabletteja tulee käyttää varoen, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. ACOMPLIA-tabletteja ei tule käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievistä kohtalaiseen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2). ACOMPLIA-tabletteja ei tule käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Lapset:

ACOMPLIA-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Imetyksen samanaikainen vaikea masennus ja/tai masennuslääkitys (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- *Masennus*

Masennusta tai mielialan muutoksia, joihin liittyy masennusoireita, on raportoitu enintään 10%:lla ja itsemurha-ajatuksia enintään 1%:lla rimonabanttia saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on tällä hetkellä itsemurha-ajatuksia ja/tai hänellä on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai masennusta, rimonabanttihoitoa saa käyttää vain, jos hoidon hyödyt ylittävät kyseisen potilaan kohdalla hoitoon liittyvät riskit (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Lihavuuteen saattaa liittyä masennusta. Masennustiloihin saattaa liittyä kohonnut itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski.

Lääkettä määrättäessä on tutkittava huolellisesti, onko potilaalla aiemmin ollut masennusta, jotta rimonabanttihoitoon mahdolliset riskit voidaan määrittää.

Masennusreaktioita saattaa esiintyä potilailla, joilla ei ole muita ilmeisiä riskitekijöitä kuin lihavuus. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa masennusoireita saaneista potilaista yli puolet sai niitä yhden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja 80 %:a kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Potilailta on seurattava aktiivisesti psyykkisten häiriöiden merkkejä ja oireita erityisesti hoidon aloittamisen jälkeistä masennusta. Jos potilaalla todetaan masennus rimonabanttihoitoon aikana, hoito on lopetettava. Potilasta on tarkkailtava ja hoidettava asianmukaisesti.

Potilaille (ja heidän sukulaisilleen tai muille asiaankuuluville henkilöille) tulee kertoa masennusoireiden riskistä ja kehottaa heitä ottamaan välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt masennusta tai mielialan vaihtelua.

- *Muut psyykkiset sairaudet*

Rimonabanttihoitoa ei suositella potilaille, joilla on jokin huonossa hoitotasapainossa oleva psyykinen sairaus.

Jos tällainen psyykinen sairaus todetaan rimonabanttihoitoon aikana, hoito tulee lopettaa.

- *Epilepsia-kohtaukset*

Rimonabanttia ei ole tutkittu epilepsiaa sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa kohtauksen esiintymistiheydessä potilailla, jotka saivat rimonabanttia tai lumelääkettä.

Rimonabanttia tulee kuitenkin käyttää varoen, jos potilaalla on epilepsia, ks. myös kohta 5.3.

- *Maksan vajaatoiminta*

Rimonabantti metaboloituu maksassa, joten kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta. Rimonabantin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille; sen käyttöä näille potilaille ei suositella.

- *Munuaisten vajaatoiminta*

Tietoja käytöstä kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on rajoitetusti ja tiedot puuttuvat käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Rimonabanttia ei tule käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

- *Läikkäät potilaat*

Tiedot rimonabantin tehosta ja turvallisuudesta yli 75-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät. Rimonabanttia tulee käyttää varoen tällä potilasryhmällä (ks. kohta 5.2).

- *Rotu*

Poistettu: Jos potilaalla todetaan masennus rimonabanttihoitoon aikana, hoito tulee lopettaa.¶

Rimonabantin kliininen teho (painon lasku) mustaihoisilla oli pienempi kuin valkoihoisilla. Tämä saattaa johtua suuremmasta rimonabantin puhdistumasta mustaihoisilla verrattuna valkoihoisiin ja siten pienemmästä altistuksesta (ks. kohta 5.2).

- Diabeetikot

Koska rimonabantti vaikuttaa verensokeritasoon, hypoglykemiaa saattaa esiintyä rimonabantilla hoidetuilla diabeetikoilla (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden verensokeritason seuranta suositellaan.

← - - - Muotoiltu: Luettelomerkit ja numerointi

- Lääkeaineinteraktiot

Rimonabantia tulee käyttää varoen potenttien CYP3A4 estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, telitromysiini, klaritromysiini, nefatsodoni) kanssa (ks. kohta 4.5).

- Laktoosi

Koska ACOMPLIA-tabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

Potilaita tulee neuvoa, ettei heidän tule itsenäisesti nostaa ACOMPLIA-annostaan.

Rimonabantilla suoritetuissa tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joilla oli ollut sydäntapahtuma (sydäninfarkti, aivohalvaus jne.) edeltävien kuuden kuukauden aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rimonabantti metaboloituu sekä CYP3A:n että amidohydrolaasin reittejä (etupäässä hepaattisesti) *in vitro*. Samanaikainen käyttö CYP3A4-estäjien kanssa suurentaa altistusta rimonabantille. CYP3A4-induktorien samanaikaisen käytön oletetaan pienentävän altistusta rimonabantille.

Muiden lääkkeiden mahdollinen vaikutus rimonabanttiin:

Samanaikainen ketokonatsolin anto (voimakas CYP3A4-estäjä) nosti rimonabantin AUC-arvoa 104 % (95 % luottamusväli: 40 % - 197 %). Samanlainen nousu on odotettavissa muidenkin CYP3A4-estäjien yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä ACOMPLIA-tabletteja samanaikaisesti potenttien CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, telitromysiini, klaritromysiini, nefatsodoni) kanssa.

Vaikka samanaikaista käyttöä CYP3A4-indusioijien (esim. rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) kanssa ei ole tutkittu, oletetaan, että samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A4-indusioijan kanssa saattaa johtaa rimonabantin pitoisuuden laskuun plasmassa ja siten tehon vähenemiseen.

Samanaikainen käyttö orlistaatin, etanolin tai loratsepaamin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi rimonabantin pitoisuuksiin plasmassa.

Rimonabantin mahdollinen vaikutus muihin lääkkeisiin:

In vivo tutkimuksia estovaikutuksesta CYP2C8-entsyymiin ei ole tehty. Kuitenkin, *in vitro* rimonabantti esti hieman CYP2C8:a. Mahdollinen CYP2C8:n esto *in vivo* näyttää olevan vähäistä. Rimonabantti ei estä tai indusoi muita CYP-entsyymejä tai P-glykoproteiineja (p-gp) *in vitro*. Tämä on vahvistettu kliinisesti spesifeillä tyyppiaineilla tehdyissä tutkimuksissa käyttäen midatsolaamia (CYP3A4-substraatti) ja varfariinia (CYP2C9-substraatti) ja digoksiinia (P-gp-substraatti).

Vakaan tilan farmakokinetiikka etinyliestradioli/levonorgestreeli yhdistelmäehkäisytablettien ei muuttunut merkittävästi samanaikaisen rimonabantin käytön aikana.

4.6 Raskaus ja imetys

Riittäviä tai hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana oleville naisille ei ole.

Eläinkokeiden tiedot eivät ole yksiselitteisiä, mutta viittaavat mahdollisiin haitallisiin vaikutuksiin alkion/sikiön kehityksessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei ole määritelty. Käyttöä

raskauden aikana ei siksi suositella. Potilaiden tulee ilmoittaa lääkärilleen, jos he tulevat raskaiksi ACOMPLIA-hoidon aikana.

Rimonabantia on löydetty imettävien rottien maidosta ja rimonabantti saattaa estää imemisrefleksiä. Ei tiedetä erittyykö rimonabantti äidinmaitoon. ACOMPLIA on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kognitiiviset kliinisen farmakologian tutkimukset osoittivat, että rimonabantilla ei ole merkittäviä kognitiivisia tai sedatiivisia vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

ACOMPLIA 20 mg tablettien turvallisuutta on tutkittu noin 2500 potilasta käsittäneissä kliinisissä tutkimuksissa, jotka käsittelivät vaikutusta aineenvaihduntaan ja painon pudotukseen lihavilla ja ylipainoisilla potilailla, sekä noin 3800 potilaalla koskien muita käyttöaiheita. Plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa keskeyttämisprosentti haittavaikutusten vuoksi oli 15,7 % rimonabanttiryhmässä. Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat: pahoinvointi, mielialan vaihtelu, johon liittyi masennusoireita, depressiiviset häiriöt, levottomuus ja heitehuimaus.

Depressiivisiä häiriöitä raportoitiin 3,2 % :lla rimonabantin 20 mg tableteilla hoidetuista lihavista potilaista sekä riskitekijöitä omaavista ylipainoisista potilaista. Nämä olivat voimakkuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia ja kaikissa tapauksissa johtivat paranemiseen joko korjaavalla hoidolla tai rimonabanttihoidon keskeytyessä, eivätkä ne poikenneet luonteeltaan vertailuryhmällä raportoituista.

Seuraava taulukko (taulukko 1) esittää hoitoon liittyvät haittavaikutukset, jotka on raportoitu plasebokontrolloidussa tutkimuksessa potilalle, joita hoidettiin painon pudottamiseksi sekä siihen liittyvien metabolisten häiriöiden vuoksi, kun haittojen esiintymistiheys oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä (tapahtumia $\geq 1\%$) tai joita pidettiin kliinisesti merkitsevinä (tapahtumia $< 1\%$).

Poistettu: neljässä

Luokittelu odotettujen haittavaikutusten yleisyyksistä:

Erittäin yleinen ($> 1/10$); Yleinen ($> 1/100 < 1/10$); Melko harvinainen ($> 1/1000 < 1/100$); Harvinainen ($> 1/10\,000 < 1/1000$); Erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$), Ei tunneta (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylähengitystie-infektiot	Maha-suolitulehdus		
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>			<u>Hypoglykemia*</u>	
Psykkiset häiriöt		Depressiiviset häiriöt Mielialan vaihtelu, johon liittyy masennusoireita Levottomuus Ärtyneisyys Hermostuneisuus Unihäiriöt Unettomuus Horrostila	Paniikki-oireet Viha Huonovointisuus Tunne-elämän häiriöt Itsemurha-ajatukset Aggressiivisuus Aggressiivinen käyttäytyminen	Hallusinaatiot
Hermostot		Muistin menetys Heitehuimaus Heikentynyt tuntoaisti Iskias Parestesia	Uneliaisuus <u>Vapina</u>	
Verisuonisto		Kuumat aallot		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hikka	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina Liikahikoilu	Yöllinen hikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Tendiniitti Lihaskrampit Lihaskouristukset		
Yleisoireet		Heikotus/uupumus Influenssa		
Vammat ja myrkytykset		Kaatuminen Ruhjeet Nivelten nyrjähdykset		

Muotoiltu: Fontti: Lihavoitu

Muotoiltu taulukko

Muotoiltu taulukko

*Yleisyys perustuu ainoastaan raportteihin lihavista ja ylipainoisista diabeetikoista.

Muita käyttöaiheita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on lisäksi raportoitu yleisesti seuraavia haittavaikutuksia:

- infektiot: sinuiitti
- aineenvaihdunta ja ravitsemus: anoreksia, ruokahalun heikkeneminen
- ruoansulatuselimistö: vatsakipu, suun kuivuus.

Poistettu: - hermosto: tarkkaavaisuushäiriöt

Markkinoille tulon jälkeen

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (yleisyys tuntematon):

- Psykykkiset häiriöt: psykoottiset häiriöt sisältäen hallusinaatioita, harhaluuloja ja vainoharhaisuuden.
- Iho ja ihonalainen kudokset: ihottuma.
- Hermosto: kouristukset, tarkkaavaisuushäiriö, päänsärky.
- Ruoansulatuselimistö: vatsakipu.

Muotoiltu: Luettelumerkit ja numerointi

Muotoiltu: Fontin väri: Automaattinen, Ei oikeinkirjoituksen tai kieliopin tarkistusta

Muotoiltu: Fontin väri: Automaattinen, Ei oikeinkirjoituksen tai kieliopin tarkistusta

Muotoiltu: Fontti: Ei Lihavoitu

Vaikutukset laboratoriotuloksiin

ACOMPLIA-hoito ei vaikuttanut laboratoriotuloksiin.

4.9 Yliannostus

Kokemusta rimonabantin yliannostuksesta on rajoitetusti. Siedettävyyttutkimuksessa, jossa annettiin jopa 300 mg kerta-annoksena rajoitetulle potilasmäärälle, todettiin vain vähäisiä oireita. Näitä olivat päänsärky, euforia, heikotus ja unettomuus. Farmakokineettinen profiili osoitti, että altistuksessa tasanne saavutettiin 180 mg kohdalla. Rimonabantille ei ole spesifistä antidootia; siksi yliannostustapauksissa tulee aloittaa riittävä tukihoido. Hoidon tulee koostua yleisesti yliannostuksen hoitoon liittyvistä toiminista kuten ilmäteiden avoimena pito, sydämen toiminnan valvonta ja yleinen oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laihdutuslääkkeet, ATC-koodi: A08AX01

Rimonabantti on selektiivinen kannabinoidi-1 (CB₁)-reseptorin antagonisti, joka estää kannabinoidiagonistien vaikutuksia *in vitro* ja *in vivo*.

Endokannabinoidijärjestelmä on aivoissa ja perifeerisissä kudoksissa (mukaan lukien rasvasolut) toimiva fysiologinen järjestelmä, joka vaikuttaa energiatasapainoon, glukosiin ja rasvojen aineenvaihduntaan ja painoon. Mesolimbisen järjestelmän neuronien välityksellä se säätelee erittäin maukkaiden, makeiden tai rasvaisten, ruokien syömistä.

Kliiniset tutkimustulokset

Painon hallinta

Yhteensä yli 6800 potilasta osallistui faasin 2 ja faasin 3 kliinisiin tutkimuksiin. Faasin 3 tutkimuksiin osallistuneet potilaat noudattivat tutkimuksen aikana heille ravitsemusterapeutin määräämää vähäkalorista ruokavaliota ja heitä neuvottiin lisäämään liikuntaa. Potilaiden painoindeksi oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ tai $> 27 \text{ kg/m}^2$, johon liittyi kohonnut verenpaine ja/tai dyslipidemia tutkimukseen mukaan otettaessa. Noin 80 % tutkimukseen osallistuneista oli naisia, 87 % valkoihoisia ja 9 % mustaihoisia. Kokemukset yli 75-vuotiaista ja itämaisista/aasialaisista potilaista ovat rajoitettuja.

Merkittävä keskimääräinen painon lasku tutkimuksen lähtökohdasta verrattuna yhden vuoden jälkeeseen tilanteeseen osoitettiin kolmessa ei-diabeetikoilla suoritetussa ACOMPLIA 20 mg vs plasebo tutkimuksessa. Keskimääräinen painon pudotus oli 6,5 kg vuoden kuluttua lähtötilanteesta

ACOMPLIA 20 mg -ryhmässä verrattuna plaseboon, jolla keskimääräinen painon pudotus oli 1,6 kg (ero – 4,9 kg CI_{95%} -5,3; -4,4, p< 0,001).

Prosentiosuus potilaista, joiden painon pudotus oli 5 % ja 10 % lähtöpainosta vuoden kuluttua hoidon alkamisesta, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

	Tutkimukset ei -diabeetikoilla		Diabetestutkimukset	
	Plasebo	ACOMPLIA 20 mg	Plasebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Lähtöpaino (kg)	101	101	96	95
Henkilöiden, joiden painon pudotus 5 %, osuus	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Ero (CI _{95%})	31,1 % (28 %; 34 %)		34,9 % (28 %; 41 %)	
Henkilöiden, joiden painon pudotus 10 %, osuus	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Ero (CI _{95%})	19,2 % (17 %; 22 %)		14,2 % (10 %; 19 %)	

Suurin osa painon pudotuksesta havaittiin ensimmäisten yhdeksän kuukauden aikana hoidon alkamisesta. ACOMPLIA 20 mg-hoidon jatkuessa saavutettu painon lasku säilyi jopa 2 vuotta. Painon pudotus kahden vuoden jälkeen oli ACOMPLIA 20 mg -ryhmässä 5,1 kg ja plaseboryhmässä 1,2 kg (ero -3,8 kg; CI_{95%} -4,4, -3,3; p< 0,001).

Rimonabantti 20 mg-hoito vähensi laihtumisen jälkeistä painon nousun vaaraa. Potilaat, jotka saivat ACOMPLIA 20 mg-hoitoa vuoden ajan, satunnaistettiin uudelleen saamaan joko ACOMPLIA 20 mg tai plaseboa. Kahden vuoden kuluttua oli rimonabanttiryhmän keskimääräinen painon lasku 7,5 kg kahden vuoden kuluessa, kun taas toisena vuonna plaseboryhmään uudelleen satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painon lasku oli 3,1 kg kahden vuoden kuluessa. Kahden vuoden jälkeen ero kokonaispainon laskussa ACOMPLIA- ja plaseboryhmien välillä oli -4,2 kg (CI_{95%} -5,0; -3,4, p< 0,001).

Rimonabanttihoitoon liittyi merkittävä vyötärön ympärysmittan pieneneminen. Tätä mittaa käytetään viskeraalirasvan määrän arvioinnissa.

Vaikutukset painoon näyttivät olevan yhdenmukaisia miesten ja naisten välillä. Suppealla määrällä mustaihoisia potilaita painon pudotus oli vähäisempää (keskimääräinen ero plaseboon -2,9 kg). Yli 75-vuotiaiden tai itämaisten/aasialaisten potilaiden hoidosta ei voida tehdä johtopäätöksiä johtuen pienistä potilasmääristä.

Painon hallinta ja lisävaaratekijät

Ei-diabeetikoilla suoritetuissa tutkimuksissa, joissa oli mukana potilaita, joiden dyslipidemia oli hoidettu sekä hoitamattomia potilaita, todettiin HDL-kolesterolipitoisuuden lisääntymistä ja triglyseridipitoisuuden vähenemistä (vuoden kuluttua). Keskimäärin rimonabantti 20 mg -ryhmässä HDL-kolesterolipitoisuus nousi 16,4 % (lähtötilanteen arvo 1,24 mmol) verrattuna plaseboryhmän 8,9 % nousuun (lähtötilanteen arvo 1,21 mmol). Ero on tilastollisesti merkitsevä (ero 7,9 % CI_{95%} 6,6 %; 9,2 %, p< 0,001). Triglyseridipitoisuuksien osalta rimonabantti 20 mg -ryhmässä keskimääräinen lasku oli 6,9 % (lähtötilanteen arvo 1,62 mmol/l) verrattuna plaseboryhmän 5,8 % nousuun (lähtötilanteen arvo 1,65 mmol/l). Ero oli tilastollisesti merkitsevä (ero -13,3 % CI_{95%} -16,5; 10,2 % p< 0,001). Arvioidaan, että rimonabanttia 20 mg saaneilla potilailla havaitusta HDL-kolesteroli- ja triglyseridi-pitoisuuksien parantumisesta oli noin puolet painon pudotuksesta riippumattonta. Yleisesti ACOMPLIA 20 mg -hoidolla ei ollut merkittävää vaikutusta kokonaiskolesteroli- tai LDL-kolesteroliarvoihin.

Tyyppin 2 diabeetikoilla suoritetussa tutkimuksessa (RIO-Diabetes) potilailla, jotka olivat ylipainoisia tai lihavia, ja joita hoidettiin metformiinilla tai sulfonyyliurealla, todettiin HbA_{1c}-arvon paraneminen ja painon lasku. Absoluuttinen muutos HbA_{1c}-arvossa vuoden kohdalla oli -0,6 rimonabantti 20 mg -ryhmässä (lähtötilanne 7,3 %) ja +0,1 plaseboryhmässä (lähtötilanne 7,2 %). Erot olivat tilastollisesti merkitseviä (Ero -0,7 %, CI_{95%} -0,80;-0,5, p< 0,001).

Yhden vuoden kohdalla keskimääräiseksi painon pudotukseksi osoitettiin Acomplia 20 mg:lla 5,3 kg ja plasebolla 1,4 kg (ero -3,9 kg CI_{95%} -4,6;-3,3 p<0,001). Prosenttiosuus potilaista, joiden painon pudotus oli 5 % ja 10 % lähtöpainosta on esitetty taulukossa 2.

Toisessa tutkimuksessa, jossa hoidettiin ylipainoisia ilman lääkkeitä olevia tyyppin 2 diabeetikkoja (Serenade), absoluuttinen muutos HbA_{1c}-arvossa (lähtötilanne oli molemmissa ryhmissä 7,9 %) oli 6 kuukauden kuluttua -0,8 rimonabantti 20 mg -ryhmässä ja -0,3 plaseboryhmässä (ero -0,51 CI_{95%} -0,78, -0,24 p<0,001). 51 % rimonabanttiryhmän potilaista ja 35 % plaseboryhmän potilaista saavuttivat HbA_{1c} <7 %. Ero keskimääräisessä painon laskun muutoksessa 20 mg:n ja plaseboryhmän välillä oli 3,8 kg (CI_{95%} -5,0, -2,6 p<0,001).

Muutokset HDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksissa tällä potilasryhmällä olivat samanlaiset kuin ei-diabeetikoilla. Arvioidaan, että rimonabanttia 20 mg saaneilla potilailla havaitusta HbA_{1c} parantumisesta oli noin puolet painon pudotuksesta riippumatonta.

5.2 Farmakokinetiikka

Rimonabantin farmakokinetiikka on melko annosriippuvaista noin 20 mg annokseen asti. Annoksen ylittäessä 20 mg AUC nousi suhteessa vähemmän.

Imeytyminen:

Rimonabantti osoittaa *in vitro* suurta läpäisevyyttä eikä se ole P-glykoproteiinin substraatti. Absoluuttista hyötyosuutta rimonabantille ei ole määritetty. Toistuvassa 20 mg kerran päivässä annostelussa paastonneille terveille vapaaehtoisille rimonabantin maksimipitoisuudet plasmassa saavutettiin noin 2 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuudet plasmassa 13 vuorokaudessa ($C_{max} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; $C_{trough} = 91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$ ng.h/ml). Vakaan tilan rimonabanttialtistus on 3,3 kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen todettu. Väestön farmakokineettiset tutkimukset osoittivat vähemmän vaihtelua huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välillä, muttei eroa vakaan tilan AUC:ssa painon kasvaessa. Painon kasvaessa 65 kilogrammasta 200 kilogrammaan, C_{max} odotetaan laskevan 24 % ja C_{trough} oletetaan nousevan 5 %. Vakaaseen tilaan pääseminen kestää kauemmin lihavilla potilailla (25 vuorokautta) johtuen näiden potilaiden suuremmasta jakaantumistilavuudesta. Farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että rimonabantin farmakokinetiikka on samanlaista tupakoimattomilla terveillä vapaaehtoisilla ja tupakoivilla potilailla.

Ruoan vaikutus:

Rimonabantin anto terveille paastonneille vapaaehtoisille tai runsasrasvaisen aterian yhteydessä osoitti, että C_{max} ja AUC kasvoivat 67 % ja 48 % vastaavasti ruokailun yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa ACOMPLIA 20 mg otettiin aamuisin tavallisesti ennen aamiaista.

Jakaantuminen:

In vitro rimonabantin sitoutumisen affiniteetti ihmisen plasman proteiineihin on suuri (> 99 %), mutta saturoitumaton laajalla pitoisuusalueella. Rimonabantin näennäinen perifeerinen jakaantumistilavuus näyttää riippuvan painosta, lihavilla potilailla on suurempi jakaantumistilavuus kuin normaalipainoisilla.

Biotransformaatio:

Rimonabantti metaboloituu *in vitro* (pääosin hepaattisia) CYP3A- ja amidohydrolydaasi-reittien kautta.

Verenkierrossa rimonabantin metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia.

Eliminaatio:

Rimonabantti eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla ja erittymällä sapen kautta. Vain noin 3 % rimonabanttiannoksesta erittyy virtsan kautta, kun noin 86 % erittyy ulosteeseen muuttumattomana tai metaboliitteina. Lihavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika on pidempi (noin 16 vuorokautta) kuin ei-lihavilla potilailla (noin 9 vuorokautta) johtuen suuremmasta jakaantumistilavuudesta.

Erityispotilasryhmät*Rotu:*

Kerta-annos- sekä toistuvan annostelun tutkimuksissa rimonabatin C_{max} ja AUC olivat samanlaiset terveillä japanilaisilla ja valkoihoisilla vapaaehtoisilla, kun taas eliminaation puoliintumisaika oli lyhyempi (3 - 4 vuorokautta) japanilaisilla koehenkilöillä verrattuna valkoihoisiin (noin 9 vuorokautta). Ero puoliintumisajassa johtui japanilaisten alemmasta painosta ja sen seurauksena eroista perifeerisessä jakaantumistilavuudessa. Mustaihoisilla potilailla saattaa olla jopa 31 % alempi C_{max} ja 43 % alempi AUC kuin muiden rotujen potilailla.

Sukupuoli:

Rimonabantin farmakokinetiikassa ei ole eroja naisten ja miesten välillä.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä potilailla on hieman suurempi altistus kuin nuorilla potilailla. Väestön farmakokineettisen analyysin (ikäjakaumai 18-81 vuotta) perusteella 75-vuotiaan potilaan C_{max} :n ja AUC:n oletetaan olevan noin 21 %:a ja vastaavasti 27 %:a korkeammat kuin 40-vuotiaan potilaan.

Maksan vajaatoiminta:

Lievä maksan vajaatoiminta ei muuta rimonabantin altistusta. Tiedot ovat riittämättömiä, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä farmakokinetiikasta kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole arvioitu.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten toiminnan vaikutusta rimonabantin farmakokinetiikkaan ei ole erikseen tutkittu. Väestön farmakokineettisten tutkimusten perusteella lievä munuaisten vajaatoiminta ei näytä vaikuttavan rimonabantin farmakokinetiikkaan. Rajallisen tiedon perusteella voidaan olettaa altistuksen kasvavan lievästä kohtalaiseen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (40 % AUC kasvu). Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Kouristuksia todettiin yksittäisesti jyrksijöillä ja makakiapinoilla. Kouristuksia ei esiintynyt koirilla kolme kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Joissakin tapauksissa, muttei kaikissa, kouristusten alku saattoi liittyä tutkimuksesta johtuvaan stressiin, kuten eläinten käsittelyyn. Yhdessä rimonabantin turvallisuutta käsitelleessä tutkimuksessa todettiin kouristustaipumusta lisäävä vaikutus. Rottien EEG:ssä ei havaittu muutoksia rimonabantti-hoidon aikana

Jyrksijöillä suoritetuissa tutkimuksissa todettiin kosketuskiputuntoaistin herkistymiseen viittaavien kliinisten oireiden esiintyvyyden ja /tai voimakkuuden lisääntymistä. Suoraa rimonabantin vaikutusta ei voida sulkea pois.

Rasvamaksaa ja annoksesta riippuvaa sentrilobulaarisen maksanekroosin lisääntymistä todettiin rotilla pitkäaikaistutkimuksissa. Suoraa rimonabantin vaikutusta ei voida sulkea pois.

Normaaleissa fertilititeettitutkimuksissa naarasrotilla (annostelu 2 viikkoa ennen parittelua) todettiin poikkeavia kiimajaksoja ja keltarauhasten määrän vähenemistä sekä fertilititeetti-indeksin heikkenemistä emoilte toksisilla rimonabantti-annoksilla (30 ja 60 mg/kg/vrk). Käytettäessä ennen parittelua pitempää hoitoa (9 viikkoa), joka salli toipumisen hoidon aloittamisesta johtuvista rimonabantin vaikutuksista, ei havaittu fertilititeettiin tai kiimajaksoihin liittyviä haittoja. Annoksella 30 mg/kg ei havaittu eroja lisääntymismuuttujissa kontrollien ja lääkittyjen eläinten välillä. Annoksella 60 mg/kg vaikutukset näkyivät keltarauhasten määrän, alkioiden kiinnittymisen ja elinkelpoisten sikiöiden määrän vähenemisenä.

Yksittäisiä epämuodostumia (anenkefaliaa, mikro-oftalmiaa, aivokammioiden laajentumista ja napatyriä) todettiin kanilla alkio/sikiötoksisuustutkimuksissa hoitoannoksia vastaavilla määrillä lääkettä. Vaikka käytetyillä annoksilla todettiin toksisia vaikutuksia emoissa, ei epämuodostumien yhteyttä lääkitykseen voitu sulkea pois. Hoitoon liittyviä epämuodostumia ei todettu rotilla.

Rimonabantin vaikutuksia rottien syntymää edeltävään ja sen jälkeiseen kehitykseen arvioitiin annokseen 10 mg/kg/vrk saakka. Tällöin havaittiin annosriippuvainen lisääntyminen poikaskuolleisuudessa emosta vieroittamista edeltävällä ajanjaksolla. Lisääntyneen poikaskuolleisuuden syynä saattoi olla emon epäonnistuminen poikasten hoitamisessa tai rimonabantin nauttiminen emon maidossa ja/tai imemisrefleksin estyminen. Kirjallisuudessa on raportoitu, että imemisrefleksin laukaisijana vastasyntyneillä hiirillä toimii endokannabinoidijärjestelmä CB₁-reseptorien välityksellä. Kirjallisuuden perusteella sekä jyrsijöiden että ihmisen aivoissa CB₁-reseptorien jakauma ja tiheys muuttuvat kasvun ja kehityksen aikana. Ilmiön merkitystä CB₁-reseptoriantagonistien annostelulle ei tiedetä. Rottien pre- ja postnataalikehitystä koskeneessa tutkimuksessa altistuminen rimonabantille kohdussa tai imetyksen aikana ei aiheuttanut muutoksia oppimisessa tai muistissa, mutta rimonabanttialtistuksen seurauksena poikasissa todettiin merkitykseltään epäselviä vaikutuksia motoriseen aktiiviteettiin sekä kuuloheijasteisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
maissitärkkelys,
laktoosimonohydraatti,
povidoni K30 (E1201),
kroskarmelloosinatrium (E468),
natriumlauryylisulfaatti (E487),
mikrokiteinen selluloosa (E460),
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
laktoosimonohydraatti,
hypromelloosi 15mPa.s (E464),
titaanidioksidi (E171),
makrogoli 3000

Tabletin kiillote:
karnaubavaha (E903)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-alumiini läpipainopakkaus sisältäen 14, 28, 30, 56, 84, 90 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia. 70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa PVC-alumiini kerta-annosläpipainopakkauksessa. Opaalinen valkoinen HDPE- pullo sisältäen 28, 98 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/344/001-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19. kesäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>

