

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de rimonabant.

Excipients :

Les comprimés contiennent approximativement 115 mg de lactose.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le traitement doit être instauré avec un régime modérément hypocalorique.

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

- Populations spéciales

Sujets âgés :

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

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

Pédiatrie :

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

L'obésité est une maladie pouvant être associée à une dépression ou à d'autres affections psychiatriques.

Des troubles dépressifs ont été rapportés chez des patients recevant 20 mg de rimonabant (voir rubrique 4.8).

Un traitement par rimonabant ne doit pas être instauré chez les patients présentant une maladie psychiatrique grave et non contrôlée, telle qu'une dépression majeure. Un traitement adapté à cette pathologie doit être d'abord instauré et le traitement par rimonabant envisagé une fois que la maladie psychiatrique est contrôlée.

Compte-tenu du fait que les données chez les patients traités par antidépresseurs en association au rimonabant sont limitées, l'utilisation de rimonabant n'est pas recommandée chez ces patients.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Le tableau suivant montre tous les effets indésirables apparus sous traitement dans les 4 études réalisées chez les patients traités pour excès de poids et anomalies métaboliques associées, lorsque leur incidence était significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (pour les incidences $\geq 1\%$) ou lorsqu'ils étaient considérés comme cliniquement pertinents (pour les incidences $< 1\%$).

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues :

Très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rare ($< 0,01\%$), inconnu (non établi par les données disponibles).

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

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections	Infection des voies aériennes hautes	Gastro-entérite		
Troubles psychiatriques		Troubles dépressifs Troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs Anxiété Irritabilité Nervosité Troubles du sommeil Insomnie Parasomnie	Attaques de panique Colère Dysphorie Troubles émotionnels	Hallucinations
Troubles neurologiques		Pertes de mémoire Sensations vertigineuses Hypoesthésie Sciatique	Léthargie	
Troubles vasculaires		Bouffées de chaleur		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Hoquet	
Troubles digestifs	Nausée	Diarrhée Vomissements		

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Prurit Hyperhydrose	Sueurs nocturnes	
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Tendinite Crampes musculaires Spasmes musculaires		
Troubles généraux		Asthénie/fatigue Rhume		
Accidents et intoxications		Chute Contusion Entorse		

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

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

Effets indésirables sur les paramètres biologiques

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: {classe}

Code ATC: {code}

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

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

Résultats des études cliniques

Effet sur le poids

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

Une diminution significative du poids par rapport à la valeur initiale a été démontrée à un an avec ACOMPLIA 20 mg, versus placebo, dans les trois études réalisées chez les patients non diabétiques. La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg était de 6,5 kg par rapport à la valeur initiale, comparativement à 1,6 kg dans le groupe placebo (Différence : -4,9 kg ; IC_{95%} : -5,3 ; -4,4 ; p < 0,001). Dans un essai conduit chez des patients diabétiques de type 2, la réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale était de 5,3 kg par rapport à 1,4 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,9 kg ; IC_{95%} : -4,6 ; -3,3 ; p < 0,001).

Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % et plus de 10 % de leur poids de valeur initiale après un an de traitement sont donnés dans le tableau ci-dessous :

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

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

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

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

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

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

Effet sur le poids et les autres facteurs de risque

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

Dans l'étude réalisée chez les patients diabétiques de type 2, en surpoids ou obèses, traités par metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, on a observé une amélioration de l'HbA1c. La valeur absolue de l'évolution de l'HbA1c à un an était de -0,6 sous rimonabant 20 mg (valeur initiale : 7,2 %) et de +0,1 sous placebo (valeur initiale : 7,3 %). Ces différences étaient statistiquement significatives (Différence : -0,7 % ; IC_{95%} : -0,80 ; -0,5 ; p < 0,001). Les modifications du HDL-C et des TG dans cette population étaient similaires à celles observées dans la population non diabétique. On estime qu'environ la moitié de l'amélioration de l'HbA1c observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption :

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

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

Effet de l'alimentation :

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

Distribution :

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

Biotransformation :

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

Élimination :

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

Populations particulières :*Ethnie :*

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

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

Sexe :

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

Sujet âgé :

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

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Des convulsions ont été observées sporadiquement dans les études chez le rongeur et le macaque.

Aucune convulsion n'a été observée chez le chien dans une étude de 3 mois. Dans certains cas, mais non dans tous, le déclenchement des convulsions semblait associé au stress lié aux conditions expérimentales telles que la manipulation des animaux. Une activité pro-convulsivante du rimonabant

a été retrouvée dans une des deux études de pharmacologie de sécurité. Il n'a pas été observé d'effet délétère du traitement par rimonabant sur les tracés EEG chez le rat.

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

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

Pelliculage :

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

macrogol 3000.

Vernis :

cire de carnauba (E903).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

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

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

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

EU/1/06/344/001-009

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

19 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

ANNEXE II

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

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

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

Nom et adresses des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

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

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

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

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

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

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

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimé pelliculé
rimonabant

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

Chaque comprimé contient 20 mg de rimonabant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ACOMPLIA

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimé pelliculé
rimonabant

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

sanofi-aventis

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

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

Plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 70 x 1 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimé pelliculé
rimonabant

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

sanofi-aventis

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACOMPLIA 20 mg comprimé pelliculé
rimonabant

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

Chaque comprimé contient 20 mg de rimonabant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ACOMPLIA