

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACOMPLIA 20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de rimonabant.

Excipientes:

Los comprimidos contienen aprox. 115 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos biconvexos, con forma de lágrima, blancos con “20” grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Como adyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), o pacientes con sobrepeso ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) con factor(es) de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipemia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

En adultos, la dosis recomendada es de un comprimido de 20 mg al día, tomado por la mañana antes del desayuno.

El tratamiento debe acompañarse de una dieta ligeramente baja en calorías.

La seguridad y eficacia de rimonabant no han sido evaluadas más allá de los 2 años.

- Poblaciones especiales

Ancianos:

No se precisan ajustes de dosis en pacientes ancianos (ver sección 5.2). ACOMPLIA debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 75 años (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. ACOMPLIA debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. ACOMPLIA no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal:

No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). ACOMPLIA no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4 y 5.2).

Niños:

ACOMPLIA no está recomendado en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia.

Depresión mayor y/o tratamiento antidepresivo en el momento actual (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- *Trastornos depresivos*

Se han notificado casos de trastornos depresivos o alteraciones del humor con síntomas depresivos en hasta un 10% de los pacientes en tratamiento con rimonabant, e ideación suicida en hasta un 1% (ver sección 4.8). No debe utilizarse rimonabant en pacientes con ideación suicida en el momento actual y/o historia de ideación suicida y trastorno depresivo, a menos que los beneficios del tratamiento se consideren mayores que los riesgos en el paciente concreto (ver secciones 4.3 y 4.8).

La obesidad es una condición que puede estar asociada con trastornos depresivos. Los trastornos depresivos pueden relacionarse con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio.

El médico debe estudiar cuidadosamente si el paciente ha tenido algún episodio depresivo en el pasado con el objeto de evaluar los riesgos potenciales del tratamiento con rimonabant.

Los trastornos depresivos pueden ocurrir en pacientes que no tienen factores de riesgo evidentes, aparte de la obesidad en sí. En la experiencia post-comercialización, más de la mitad de los pacientes que presentan este tipo de trastornos lo hacen dentro del primer mes de tratamiento, y aproximadamente el 80% lo hacen dentro de los tres primeros meses. Debe realizarse un seguimiento activo de signos y síntomas de trastornos psiquiátricos, particularmente depresión, al inicio del tratamiento. Si se diagnostica depresión durante el tratamiento con rimonabant, se debe suspender dicho tratamiento. Debe realizarse un seguimiento del paciente y tratarlo adecuadamente.

Se debe alertar a los pacientes, especialmente a aquellos con historial de trastornos depresivos/alteraciones del humor (y familiares u otras personas relevantes) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de tales síntomas y consultar al médico de inmediato en caso de que aparecieran.

- *Otros trastornos psiquiátricos*

No se recomienda el tratamiento con rimonabant en pacientes con enfermedad psiquiátrica no controlada. Si la enfermedad psiquiátrica se diagnostica durante la terapia con rimonabant, el tratamiento debe interrumpirse.

- *Epilepsia*

No se ha estudiado rimonabant en pacientes en tratamiento para la epilepsia. En los ensayos clínicos no se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones entre los pacientes en tratamiento con rimonabant y los que recibieron placebo. Sin embargo, el tratamiento con rimonabant debe utilizarse con precaución en estos pacientes, ver también sección 5.3.

- *Insuficiencia hepática*

Rimonabant se metaboliza a través del hígado, por lo que se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de rimonabant en pacientes con insuficiencia hepática grave; no se recomienda su uso en estos pacientes.

- *Insuficiencia renal*

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave. Rimonabant no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2 y 5.2).

- *Ancianos*

La eficacia y seguridad del tratamiento con rimonabant en pacientes mayores de 75 años no se ha establecido suficientemente. Rimonabant debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2).

- *Raza*

El efecto clínico (pérdida de peso) de rimonabant en pacientes de raza negra fue menor que en pacientes caucásicos. Esto podría ser debido a un mayor aclaramiento de rimonabant que en pacientes caucásicos dando lugar a una exposición menor (ver sección 5.2).

- *Pacientes diabéticos*

Cuando se administra rimonabant a pacientes diabéticos, éstos pueden sufrir hipoglucemia debido al efecto de rimonabant sobre los niveles séricos de glucosa (ver sección 4.8). Se recomienda realizar un seguimiento de los niveles séricos de glucosa en estos pacientes.

- *Interacción con otros medicamentos*

Rimonabant debe utilizarse con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona) (ver sección 4.5).

- *Lactosa*

Debido a que los comprimidos de ACOMPLIA contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los pacientes deberán ser instruidos en no incrementar su dosis de ACOMPLIA.

Los pacientes que sufrieron un acontecimiento cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, ictus) en los 6 meses previos, se excluyeron de los estudios con rimonabant.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rimonabant se metaboliza *in vitro* a través del CYP3A y amidohidrolasa (predominantemente hepática). La administración conjunta con inhibidores del CYP3A4 dará lugar a un incremento en la exposición a rimonabant. La administración conjunta con inductores del CYP3A4 se espera que reduzca la exposición a rimonabant.

Capacidad de otros medicamentos de afectar a rimonabant:

La administración concomitante de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) incrementa el AUC de rimonabant un 104 % (intervalo de predicción del 95 %: 40%-197 %). Con otros inhibidores potentes del CYP3A4, se espera un incremento similar en la exposición. Se recomienda precaución durante el uso concomitante de ACOMPLIA e inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona).

Aunque no ha sido estudiada la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (p. ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan), se espera que la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 pueda reducir la concentración plasmática de rimonabant y dar lugar a una pérdida de eficacia.

La administración conjunta de orlistat, etanol o lorazepam no tuvo efecto significativo en los niveles plasmáticos de rimonabant.

Capacidad de rimonabant de afectar a otros medicamentos:

No se ha estudiado el efecto inhibitor *in vivo* sobre CYP2C8. Sin embargo, *in vitro*, rimonabant tuvo un efecto inhibitor leve sobre CYP2C8. El potencial inhibitor *in vivo* sobre CYP2C8 parece ser bajo. Rimonabant no inhibe o induce otras enzimas CYP o P-glicoproteínas (P-gp), *in vitro*. Esto se confirmó clínicamente con estudios específicos utilizando midazolam (sustrato CYP 3A4) y warfarina (sustrato CYP 2C9) y digoxina (un sustrato P-gp).

El estado de equilibrio farmacocinético de una combinación de anticonceptivos orales, etinil estradiol/levonorgestrel, no se alteró significativamente tras la administración concomitante de rimonabant.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Los datos en animales no son concluyentes pero sugieren posibles efectos dañinos sobre el desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto no se recomienda su uso durante el embarazo. Las pacientes deben informar a su médico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con ACOMPLIA.

Rimonabant ha sido detectado en leche materna en ratas y rimonabant podría inhibir el reflejo succionador. No se sabe si rimonabant se excreta en leche humana. ACOMPLIA está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Investigaciones cognitivas en estudios de farmacología clínica demostraron que rimonabant carece de efecto significativo sedativo o cognitivo.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de ACOMPLIA 20 mg ha sido evaluada en aproximadamente 2500 pacientes, incluidos en estudios sobre los efectos metabólicos y de pérdida de peso en pacientes obesos y con sobrepeso, y en aproximadamente 3800 pacientes en otras indicaciones. En estudios controlados con placebo, el índice de suspensión de la medicación por reacciones adversas fue del 15,7 % en pacientes que recibieron rimonabant. Las reacciones adversas más frecuentes para la suspensión fueron: náuseas, alteraciones del humor con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareo.

Se notificaron trastornos depresivos en el 3,2% de los pacientes obesos o pacientes con sobrepeso con factores de riesgo asociados, en tratamiento con rimonabant 20 mg. Estos fueron normalmente de gravedad leve o moderada, y desaparecieron en todos los casos después de un tratamiento correctivo o de la suspensión de rimonabant, y no mostraron características diferenciales en comparación con los grupos control.

La siguiente tabla (tabla 1) muestra todas las reacciones adversas ocurridas durante el tratamiento, en estudios controlados con placebo, de pacientes en tratamiento para la pérdida de peso y trastornos metabólicos relacionados, cuando éstas fueron significativamente mayores que la proporción correspondiente al grupo placebo (para reacciones ≥ 1 %) o consideradas clínicamente relevantes (para reacciones < 1 %).

Clasificación de frecuencias esperadas de efectos adversos

Muy frecuentes ($\geq 10\%$); Frecuentes (≥ 1 , $<10\%$); Poco frecuentes ($\geq 0,1$, $<1\%$); Raras ($\geq 0,01$, $<0,1\%$); Muy raras ($<0,01\%$), No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1:

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio alto	Gastroenteritis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hipoglucemia*	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos depresivos Cambios de humor con síntomas depresivos Ansiedad Irritabilidad Nerviosismo Trastornos del sueño Insomnio Parasomnia	Síntomas de pánico Cólera Disforia Trastorno emocional Ideación suicida Agresividad Comportamiento agresivo	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso		Pérdida de memoria Mareo Hipoestesia Ciática Parestesia	Letargo Temblor	
Trastornos vasculares		Sofoco		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Hipo	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Hiperhidrosis	Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares		
Trastornos generales		Astenia/fatiga Gripe		

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída Contusión Sobrecarga en articulaciones		
--	--	--	--	--

*La frecuencia se basa sólo en informes de pacientes diabéticos obesos o con sobrepeso.

En los estudios clínicos para otras indicaciones, se notificaron frecuentemente las siguientes reacciones adversas adicionales:

- infecciones e infestaciones: sinusitis
- trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, disminución del apetito
- trastornos gastrointestinales: molestias en el estómago, boca seca.

Post-comercialización

Además, durante la post-comercialización se notificaron las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida):

- Trastornos psiquiátricos: trastornos psicóticos incluyendo alucinaciones, delirio y paranoia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, trastornos de la atención, cefalea.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal.

Efectos adversos en pruebas de laboratorio

ACOMPLIA no ha mostrado alteraciones en los valores de las pruebas de laboratorio.

4.9 Sobredosis

La experiencia con rimonabant en sobredosis es limitada. En un estudio de tolerabilidad a dosis únicas, fueron administradas dosis de hasta 300 mg, a un número limitado de sujetos y solamente se notificaron síntomas menores. Estos incluían dolor de cabeza, euforia, fatiga e insomnio. El perfil farmacocinético demuestra que se alcanza un plateau de exposición a los 180 mg. No existe antídoto específico para rimonabant; por lo tanto en caso de sobredosis se deben iniciar las medidas de soporte necesarias. El tratamiento debería consistir en las medidas generalmente utilizadas para el manejo de las sobredosis, como mantener las vías respiratorias sin obstrucción, monitorización de la función cardiovascular y medidas de soporte y sintomáticas generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente anti obesidad
Código ATC: A08AX01

Rimonabant es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1 (CB1) que inhibe los efectos farmacológicos de los agonistas cannabinoides *in vitro* e *in vivo*.

El sistema endocannabinoide es un sistema fisiológico presente en el cerebro y tejidos periféricos (incluyendo adipocitos) que afecta al equilibrio energético, al metabolismo de la glucosa y lipídico y al peso corporal, y en las neuronas del sistema mesolímbico modula la ingesta de alimentos muy apetecibles, como dulces y grasos.

Resultados de estudios clínicos

Control del peso

En total, se incluyeron más de 6800 pacientes en estudios clínicos en Fase 2 y Fase 3. Los pacientes incluidos en los ensayos en fase 3 siguieron una dieta restrictiva durante el ensayo prescrita por un dietista y se les aconsejó incrementar su actividad física. Los pacientes tenían un IMC ≥ 30 kg/m² o un IMC > 27 kg/m² con hipertensión y/o dislipemia en el momento de la inclusión. Aproximadamente el 80 % de la población eran mujeres, 87 % de raza caucásica y el 9 % de raza negra. La experiencia fue limitada en pacientes mayores de 75 años y en las razas oriental/asiática.

Se demostró una reducción significativa en la media del peso desde los valores basales, hasta un año de tratamiento, para ACOMPLIA 20 mg frente a placebo en tres estudios realizados en pacientes no-diabéticos. ACOMPLIA 20 mg mostró una media de pérdida de peso de 6,5 kg desde el inicio hasta un año frente a una media de pérdida de peso de 1,6 kg del placebo (Diferencia -4,9 kg IC_{95%} -5,3; -4,4, $p < 0,001$).

En la tabla 2 se muestra el porcentaje de pacientes que perdieron el 5 % y el 10 % de su peso corporal inicial después de 1 año de tratamiento:

Tabla 2:

	Estudios en no-diabéticos		Estudios en diabéticos	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Peso al inicio (kg)	101	101	96	95
Sujetos con una reducción del peso del 5 %	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Diferencia (IC _{95%})	31,1 % (28 %; 34%)		34,9 % (28 %; 41 %)	
Sujetos con una reducción del peso del 10 %	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Diferencia (IC _{95%})	19,2 % (17 %; 22 %)		14,2 % (10 %; 19 %)	

La mayor parte de la reducción del peso observada se obtuvo dentro de los primeros nueve meses de tratamiento. ACOMPLIA 20 mg fue efectivo en el mantenimiento de la pérdida de peso hasta los dos años. La pérdida de peso a los dos años fue de 5,1 kg para pacientes que recibieron ACOMPLIA 20 mg y 1,2 kg para los que recibieron placebo (Diferencia -3,8 kg; IC_{95%} -4,4, -3,3; $p < 0,001$).

Rimonabant 20 mg reduce el riesgo de recuperación del peso. Los pacientes que recibieron ACOMPLIA 20 mg durante un año fueron reasignados aleatoriamente a ACOMPLIA 20 mg o a placebo. A los 2 años, los pacientes que continuaron con rimonabant experimentaron una media de pérdida de peso total de 7,5 kg durante 2 años mientras que los pacientes reasignados al grupo placebo durante el segundo año experimentaron una media de pérdida de peso total de 3,1 kg durante 2 años. A los dos años, la diferencia en la pérdida de peso total entre ACOMPLIA y placebo fue de -4,2 kg (IC_{95%} -5,0; -3,4, $p < 0,001$).

El tratamiento con rimonabant se asoció con reducciones significativas del perímetro de cintura, un conocido marcador de la grasa intra-abdominal.

Los efectos en el peso corporal parecen ser consistentes entre hombres y mujeres. En el número limitado de pacientes de raza negra la pérdida de peso fue menos pronunciada (diferencia media con el placebo -2,9 kg). No se puede extraer ninguna conclusión con respecto a los efectos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes de raza asiática/oriental debido al bajo número de pacientes.

Control del peso y factores de riesgo adicionales

En los estudios en pacientes no-diabéticos incluyendo una mezcla de población de sujetos con/sin dislipemia (tratada), se observó un incremento en el HDL-C y un descenso en los triglicéridos (al año). Para el HDL-C se observó un incremento medio del 16,4 % para los tratados con rimonabant 20 mg (HDL-C al inicio 1,24 mmol/l) comparado con un incremento del 8,9 % para el placebo (HDL-C al inicio 1,21 mmol/l). La diferencia fue estadísticamente significativa (Diferencia 7,9 % IC_{95%} 6,6 %; 9,2 %, p < 0,001). Para los triglicéridos se observó una disminución media del 6,9 % para los tratados con rimonabant 20 mg (TG al inicio 1,62 mmol/l) comparado con un incremento del 5,8 % para el placebo (TG al inicio, 1,65 mmol/l). La diferencia fue estadísticamente significativa (Diferencia -13,3 % IC_{95%} -16,5; -10,2 % p < 0,001). Se estima que aproximadamente la mitad de las mejoras observadas en el HDL-C y los triglicéridos en pacientes que recibieron rimonabant 20 mg fue más allá de lo esperado en cuanto a pérdida sólo de peso.

Generalmente ACOMPLIA 20 mg tuvo un efecto no significativo en el C-Total o en los niveles del LDL-C.

En el ensayo en pacientes diabéticos tipo 2 (RIO-Diabetes) con sobrepeso u obesidad tratados con metformina o sulfonilurea se observaron mejorías en la HbA1c y en el peso corporal. El cambio absoluto en HbA1c al año fue de -0,6 para rimonabant 20 mg (valor basal 7,3 %) y +0,1 para placebo (valor basal 7,2 %). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (diferencia -0,7 %, IC_{95%} -0,80; -0,5, p < 0,001).

Después de un año de tratamiento, el grupo de pacientes en tratamiento con ACOMPLIA 20 mg mostró una pérdida de peso media de 5,3 kg frente a la media de 1,4 kg obtenida en el grupo placebo (Diferencia -3,9 kg IC_{95%} -4,6; -3,3 p<0,001). En la tabla 2 se muestra el porcentaje de pacientes que perdieron el 5% y el 10% de su peso corporal inicial después de 1 año de tratamiento.

En un segundo ensayo en el que se incluyeron pacientes obesos con diabetes tipo 2 que nunca habían sido previamente tratados (Serenade), el cambio absoluto en HbA1c (con un valor basal de 7,9% para ambos grupos) a los seis meses fue de -0,8 en el grupo en tratamiento con 20 mg de rimonabant y -0,3 en el grupo placebo (Diferencia -0,51 IC_{95%} -0,78, -0,24 p<0,001). El porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA1c <7% fue de un 51% en el grupo rimonabant y un 35% en el grupo placebo. La diferencia en la media de cambio de peso corporal entre los grupos 20 mg y placebo fue 3,8 kg (IC_{95%} -5,0, -2,6 p<0,001). Los cambios en el HDL-C y TG en esta población fueron similares a los de la población no-diabética. Se estima que aproximadamente la mitad de las medias de la mejora en la HbA1c en pacientes que recibieron rimonabant 20 mg fue más allá de lo esperado en cuanto a pérdida sólo de peso.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de rimonabant es directamente proporcional a la dosis hasta alrededor de los 20 mg. Por encima de 20 mg la AUC se incrementa menos que la proporción de dosis.

Absorción:

Rimonabant muestra una alta permeabilidad *in vitro* y no es un sustrato de la P-glicoproteína. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de rimonabant. Después de administrar múltiples dosis una vez al día de 20 mg en sujetos sanos en ayunas, las concentraciones plasmáticas máximas de rimonabant se alcanzaron en aproximadamente 2 horas con unos niveles plasmáticos en estado estacionario alcanzados en 13 días ($C_{\text{máx}} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; $C_{\text{trough}} = 91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$ ng.h/ml). Las

exposiciones al alcanzar el estado estacionario de rimonabant son 3,3 veces más altas que las observadas tras la primera dosis. El análisis farmacocinético de la población demostró menos fluctuaciones en la concentración plasmática desde el pico hasta el valle pero no hubo diferencias en el AUC en el estado estacionario a medida que el peso se incrementó. A medida que el peso se incrementa de 65 a 200 kg se espera una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del 24 % y se espera un aumento de la C_{trough} del 5 %. El tiempo hasta alcanzar el estado estacionario es más largo en pacientes obesos (25 días) como consecuencia del mayor volumen de distribución en estos pacientes. El análisis farmacocinético en la población indicó que la farmacocinética de rimonabant es similar entre sujetos sanos no-fumadores y pacientes que fuman.

Efecto de los alimentos:

La administración de rimonabant a sujetos sanos en ayunas o con una alimentación alta en grasa demostró que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC se incrementaron un 67 % y un 48 % respectivamente, en condiciones de alimentación. En estudios clínicos, ACOMPLIA 20 mg se tomó por la mañana y normalmente antes de desayunar.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* de rimonabant es alta (> 99,9 %) y no-saturable en un intervalo amplio de concentración. El volumen aparente de distribución periférica de rimonabant parece estar relacionado con el peso corporal, con pacientes obesos que poseen un volumen de distribución más alto que los sujetos con un peso normal.

Metabolismo:

Rimonabant se metaboliza *in vitro* vía CYP3A y vía amidohidrolasa (predominantemente hepática). Los metabolitos que se encuentran en la circulación no contribuyen a su actividad farmacológica.

Eliminación:

Rimonabant se elimina principalmente por metabolismo y posterior excreción biliar de los metabolitos. Sólo aproximadamente un 3 % de la dosis de rimonabant se elimina por la orina, mientras que aproximadamente el 86 % de la dosis se excreta en las heces como fármaco inalterado y metabolitos. En pacientes obesos, la semivida de eliminación es más larga (alrededor de 16 días) que en pacientes no-obesos (alrededor de 9 días) debido al mayor volumen de distribución.

Poblaciones especiales:

Raza:

En estudios con dosis únicas y repetidas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de rimonabant fueron similares en sujetos sanos japoneses y de raza caucásica, mientras que la semivida de eliminación fue más corta en sujetos japoneses (3-4 días) comparado con sujetos de raza caucásica (alrededor de 9 días). La diferencia en la semivida fue debida a diferencias en el volumen de distribución periférica como consecuencia del menor peso de los sujetos japoneses.

Los sujetos de raza negra pueden tener hasta un 31 % más baja la $C_{m\acute{a}x}$ y un 43 % más bajo el AUC que pacientes de otras razas.

Género:

La farmacocinética de rimonabant fue similar en los pacientes mujeres y hombres.

Ancianos:

Los pacientes ancianos tienen una exposición ligeramente mayor que los pacientes jóvenes. Basándose en un análisis farmacocinético de la población (intervalo de edad 18 – 81 años) se estima que un paciente de 75 años tendrá un 21 % más alta la $C_{m\acute{a}x}$ y un 27 % más alto el AUC que un paciente de 40 años.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La insuficiencia hepática leve no altera la exposición a rimonabant. Los datos son insuficientes para extraer conclusiones con respecto a la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha estudiado específicamente el efecto de la función renal en la farmacocinética de rimonabant. Basándose en los estudios farmacocinéticos de la población, la insuficiencia renal leve parece no afectar la farmacocinética de rimonabant. Los datos limitados sugieren un incremento en la exposición en pacientes con insuficiencia renal moderada (incremento del 40 % en el AUC). No hay datos en insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas que no se observaron en los estudios clínicos, pero que se observaron en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínicos y con posible relevancia en el uso clínico fueron:

Se observaron convulsiones esporádicamente en estudios en roedores y macacos. En un estudio de 3 meses de duración, no se observaron convulsiones en perros. En algunos, pero no en todos los casos, el inicio de las convulsiones parece estar asociado con el estrés de procedimiento tal como la manipulación de los animales. Se encontró una actividad proconvulsivante de rimonabant en uno de los dos estudios de seguridad farmacológica. No se observó ninguna reacción adversa del tratamiento con rimonabant en el patrón del EEG en ratas.

Se observó un incremento en la incidencia y/o gravedad de signos clínicos en estudios en roedores que sugieren un incremento de hiperestesia táctil. No se puede descartar un efecto directo del rimonabant.

Se observó estenosis hepática y un incremento dosis-dependiente en necrosis centrilobular en estudios a largo plazo en rata. No se puede descartar un efecto directo del rimonabant.

En estudios estándares de fertilidad en ratas hembras (tratándolas durante 2 semanas antes del apareamiento) hubo un ciclo menstrual anómalo y una disminución en el cuerpo lúteo y en el índice de fertilidad a dosis de rimonabant que inducen toxicidad materna (30 y 60 mg/kg/día). No se observaron reacciones adversas en la fertilidad o en el ciclo menstrual tras recibir la medicación durante un tratamiento de mayor duración antes del apareamiento (9 semanas), que permitió la recuperación de los efectos iniciales de rimonabant. Con respecto a los parámetros reproductivos, a 30 mg/kg no se observaron diferencias entre los animales tratados y los controles, y a 60 mg/kg los efectos sí se observaron (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones totales y fetos viables).

Se observaron malformaciones esporádicas (anencefalea, micro-oftalmia, ensanchamiento de los ventrículos cerebrales y onfalocele) en estudios de toxicidad embriofetal en conejo a dosis resultantes en exposiciones comparables con exposiciones clínicas. Aunque se observó toxicidad materna a estas dosis, no se puede excluir una relación con el tratamiento. No se han observado malformaciones en rata relacionadas con el tratamiento.

Se evaluaron los efectos del rimonabant en el desarrollo pre y post-natal en rata a dosis hasta de 10 mg/kg/día. Hubo un aumento en la mortalidad de las crías relacionado con el tratamiento en el período del pre-destete. El aumento en la mortalidad de las crías puede atribuirse a un fallo de la madre en el cuidado o a la ingestión de rimonabant en la leche y/o inhibición del reflejo de succión que se cita en la bibliografía y que se inicia en ratones recién nacidos mediante señales endocannabinoides vía receptores CB1. Hay referencias en la bibliografía que mencionan que, en roedores y en humanos, la distribución espacial y la densidad de receptores CB1 en cerebro cambian durante el desarrollo. Se desconoce la relevancia potencial de este hecho en la administración de un antagonista CB1. En estudios del desarrollo

pre y post-natal en rata, la exposición a rimonabant en útero y vía lactancia de las crías no produjo alteraciones de aprendizaje o memoria, pero se observaron efectos ambiguos en la actividad motora y en la respuesta auditiva al sobresalto, como resultado de la exposición a rimonabant.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

almidón de maíz,
lactosa monohidrato,
povidona K 30 (E1201)
croscarmelosa de sodio (E468),
laurilsulfato de sodio (E487),
celulosa microcristalina (E460),
estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

lactosa monohidrato,
hipromelosa 15 mPa.s (E464),
dióxido de titanio (E171),
macrogol 3000

Barniz:

cera de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases blister PVC-aluminio que contienen 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos recubiertos con película. Envases blister unidosis perforados con 70 x 1 comprimidos recubiertos con película. Frascos de HDPE blanco opaco que contienen 28, 98 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/344/001-011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

19 junio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.