

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 20 mg di rimonabant.

Eccipienti:

le compresse contengono circa 115 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse biconvesse, a forma di lacrima, di colore bianco con "20" impresso su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Come terapia aggiuntiva alla dieta ed all'esercizio fisico per il trattamento di pazienti obesi (indice di massa corporea  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), o in sovrappeso (indice di massa corporea  $> 27 \text{ kg/m}^2$ ) in presenza di fattore(i) di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Negli adulti il dosaggio consigliato è di una compressa da 20 mg al giorno, da assumere al mattino prima di colazione.

La terapia deve essere accompagnata da una dieta lievemente ipocalorica.

La sicurezza e l'efficacia di rimonabant non sono state studiate per periodi superiori a 2 anni di trattamento.

- Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Negli anziani non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2). ACOMPLIA deve essere impiegato con cautela nei pazienti di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica. ACOMPLIA deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica. ACOMPLIA non deve essere somministrato ai pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti con funzionalità renale compromessa*

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve e moderata (vedere paragrafo 5.2). ACOMPLIA non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Età pediatrica:*

L'impiego di ACOMPLIA non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Allattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Rimonabant viene metabolizzato per via epatica; pertanto va impiegato con cautela nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica. La farmacocinetica e la sicurezza di rimonabant non sono state studiate nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica; il suo impiego non è consigliato in questi pazienti.

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale e non vi sono dati nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. Rimonabant non deve essere impiegato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non sono state dimostrate l'efficacia e la sicurezza della terapia con rimonabant nei pazienti di età superiore ai 75 anni. Rimonabant deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Rimonabant non è stato studiato nei pazienti in trattamento antiepilettico. Negli studi clinici non è stata rilevata alcuna differenza nell'incidenza di crisi epilettiche tra i pazienti che hanno ricevuto rimonabant e quelli trattati con il placebo. Tuttavia, rimonabant deve essere usato con cautela in questi pazienti, vedere anche paragrafo 5.3.

L'effetto terapeutico (perdita di peso) di rimonabant nei pazienti di razza nera è stato inferiore rispetto a quello osservato nei pazienti di razza caucasica. Questo potrebbe essere dovuto ad una più rapida eliminazione di rimonabant dall'organismo nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza caucasica, con una conseguente minor esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Rimonabant deve essere usato con cautela in associazione con potenti inibitori di CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

Poiché le compresse di ACOMPLIA contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

È necessario informare i pazienti di non aumentare la dose di ACOMPLIA.

L'obesità è una condizione che può essere associata a depressione o ad altre patologie psichiatriche. Nei pazienti in terapia con rimonabant 20 mg sono stati riportati disturbi depressivi (vedere paragrafo 4.8). La terapia con rimonabant non deve essere iniziata nei pazienti affetti da gravi patologie psichiatriche non controllate, quali la depressione maggiore. Solo dopo aver istituito un'adeguata terapia per la patologia psichiatrica ed essersi accertati che questa sia sotto controllo, sarà possibile prendere in considerazione la terapia con rimonabant.

Poiché vi sono dati limitati nei pazienti in terapia con antidepressivi in associazione a rimonabant, l'impiego di rimonabant non è raccomandato in questi pazienti.

I pazienti che avevano avuto un evento cardiovascolare (infarto miocardico, ictus, ecc.) negli ultimi 6 mesi sono stati esclusi dagli studi clinici con rimonabant.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rimonabant è metabolizzato *in vitro* sia tramite la via di CYP3A che quella dell'amidoidrolasi (prevalentemente epatica). La somministrazione concomitante di inibitori di CYP3A4 determinerà un aumento dell'esposizione a rimonabant. Ci si attende che la somministrazione concomitante di induttori di CYP3A4 riduca l'esposizione a rimonabant.

##### **Altri prodotti medicinali a potenziale effetto su rimonabant:**

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (un potente inibitore di CYP3A4) ha aumentato l'AUC di rimonabant del 104% (intervallo di confidenza al 95%: 40% - 197%). Ci si attende un aumento paragonabile nell'esposizione con altri potenti inibitori di CYP3A4. Si consiglia cautela durante l'uso concomitante di ACOMPLIA e potenti inibitori di CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodone).

Sebbene la somministrazione concomitante di induttori di CYP3A4 (per esempio rifampicina, fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina, iperico) non sia stata studiata, si prevede che la somministrazione concomitante di potenti induttori di CYP3A4 possa ridurre le concentrazioni plasmatiche di rimonabant e determinare una perdita di efficacia.

La somministrazione concomitante di orlistat, etanolo o lorazepam non ha avuto effetti significativi sui livelli plasmatici di rimonabant.

##### **Farmaci che potrebbero essere influenzati da rimonabant:**

Non è stato studiato l'effetto inibitorio su CYP2C8 *in vivo*. Tuttavia, *in vitro* rimonabant ha manifestato un lieve effetto inibitorio su CYP2C8. La potenziale inibizione di CYP2C8 *in vivo* appare essere bassa. Rimonabant non inibisce o induce altri enzimi CYP o la glicoproteina-P (P-gp) *in vitro*. Ciò è stato confermato in clinica da studi esplorativi specifici, in cui sono stati usati midazolam (un substrato per CYP3A4), warfarin (substrato per CYP2C9) e digossina (un substrato P-gp).

La farmacocinetica allo steady-state di un contraccettivo orale a base dell'associazione etinilestradiolo/levonorgestrel non è stata modificata in modo significativo dalla somministrazione concomitante di rimonabant.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono studi adeguati o ben controllati sull'impiego di ACOMPLIA in donne in gravidanza. Gli studi su animali non hanno fornito risultati decisivi, ma suggeriscono che il farmaco possa avere effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'uso del farmaco in gravidanza non è consigliato. Le pazienti devono informare il medico se iniziano una gravidanza durante il trattamento con ACOMPLIA.

Rimonabant è stata individuato nel latte di ratte in allattamento e può inibire il riflesso di suzione. Non è noto se rimonabant viene escreto nel latte materno degli esseri umani. ACOMPLIA è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prove sugli effetti cognitivi negli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che rimonabant è privo di significativi effetti sedativi o sulle funzioni cognitive.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di ACOMPLIA 20 mg è stata valutata in circa 2.500 pazienti arruolati in studi per la valutazione degli effetti di rimonabant sul metabolismo e sul peso corporeo in pazienti obesi ed in sovrappeso, nonché in circa 3.800 pazienti in altre indicazioni. Negli studi controllati con placebo il

tasso di sospensione dovuta a reazioni avverse era del 15,7% nei pazienti in terapia con rimonabant. Le reazioni avverse più frequenti che hanno causato la sospensione del trattamento sono state: nausea, alterazioni dell'umore con sintomatologia depressiva, patologie depressive, ansia e capogiri.

Sono stati segnalati disturbi depressivi nel 3,2% dei pazienti obesi o in sovrappeso con fattori di rischio associati, trattati con rimonabant 20 mg. Questi erano generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolti in tutti i casi dopo terapia correttiva oppure sospensione di rimonabant e non hanno mostrato caratteristiche che le differenziassero da quelle segnalate nei gruppi di controllo.

La tabella sottostante riporta tutte le reazioni avverse la cui incidenza è stata superiore in modo statisticamente significativo a quella con il placebo (per eventi  $\geq 1\%$ ) o considerati clinicamente rilevanti (per eventi  $< 1\%$ ), emerse durante il trattamento in 4 studi controllati con placebo in pazienti trattati per ottenere una perdita di peso corporeo e per i disturbi metabolici correlati.

Classificazione delle frequenze attese degli effetti indesiderati:

Molto comune ( $\geq 10\%$ ); comune ( $\geq 1, < 10\%$ ); non comune ( $\geq 0,1, < 1\%$ ); raro ( $\geq 0,01, < 0,1$ ); molto raro ( $< 0,01\%$ ); non noto (non può essere stabilito in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione Sistemica Organica</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Gastroenterite		
Disturbi psichiatrici		Disturbi depressivi Alterazioni dell'umore con sintomi depressivi Ansia Irritabilità Nervosismo Disturbi del sonno Insonnia Parasonnie	Sintomi da panico Rabbia Disforia Disturbo emotivo	Allucinazioni
Alterazioni del sistema nervoso		Perdita di memoria Capogiri Ipoestesia Sciatica	Letargia	
Alterazioni del sistema vascolare		Vampate		
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino			Singhiozzo	
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Nausea	Diarrea Vomito		
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione notturna	
Alterazioni		Tendinite		

dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo		Crampi muscolari Spasmi muscolari		
Disordini generali		Astenia/affaticamento Influenza		
Lesioni, avvelenamento e complicazioni di procedure terapeutiche		Cadute Contusioni Distorsioni articolari		

Negli studi clinici condotti in altre indicazioni, sono stati segnalati comunemente le seguenti reazioni avverse aggiuntive:

- infezioni e infestazioni: sinusite
- alterazioni del metabolismo e della nutrizione: anoressia, riduzione dell'appetito
- alterazioni del sistema nervoso: disturbi dell'attenzione
- alterazioni dell'apparato gastrointestinale: disturbi gastrici, secchezza delle fauci.

#### **Eventi avversi di laboratorio**

Non sono state segnalate alterazioni dei valori degli esami di laboratorio con ACOMPLIA.

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza con rimonabant in caso di sovradosaggio è limitata. In uno studio di tollerabilità con dose singola, sono state somministrate dosi fino a 300 mg ad un numero limitato di soggetti e sono stati segnalati solo sintomi di scarsa importanza. Questi comprendevano cefalea, euforia, affaticamento ed insonnia. Il profilo farmacocinetico dimostra che l'esposizione al farmaco raggiunge un plateau a 180 mg. Non vi è un antidoto specifico per rimonabant; pertanto, in caso di sovradosaggio è necessario istituire appropriate misure di supporto. Il trattamento deve essere costituito dalle misure generalmente impiegate per la gestione di un sovradosaggio, come il mantenimento della pervietà delle vie aeree, il monitoraggio della funzionalità cardiovascolare e misure generali sintomatiche e di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: {non ancora assegnata},

Codice ATC: {non ancora assegnato}

Rimonabant è un antagonista selettivo del recettore dei cannabinoidi-1 (CB1), che inibisce gli effetti farmacologici degli agonisti dei cannabinoidi *in vitro* ed *in vivo*.

Il sistema endocannabinoide è un sistema fisiologico presente sia nel cervello che nei tessuti periferici (compresi gli adipociti), che esplica effetti sul bilancio energetico, sul metabolismo del glucosio e dei lipidi e sul peso corporeo, mentre nei neuroni del sistema mesolimbico modula l'assunzione di alimenti dolci o grassi di sapore altamente gradevole.

#### **Risultati degli studi clinici**

##### **Gestione del peso corporeo**

Negli studi clinici di fase 2 e 3 sono stati arruolati complessivamente oltre 6.800 pazienti. I pazienti negli studi di fase 3 hanno seguito durante lo studio una dieta restrittiva prescritta da un dietologo ed è stato loro consigliato di aumentare l'attività fisica. Al momento del reclutamento i pazienti avevano

un indice di massa corporea (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oppure  $> 27 \text{ kg/m}^2$  in presenza di ipertensione arteriosa e/o dislipidemia. Circa l'80% dei pazienti era di sesso femminile, 87% di razza caucasica ed il 9% di razza nera. L'esperienza nei pazienti di età  $> 75$  anni e nella razza orientale/asiatica è modesta.

Nei 3 studi effettuati in pazienti non diabetici sono state dimostrate riduzioni medie significative del peso corporeo dopo un anno rispetto alla visita basale nel gruppo trattato con ACOMPLIA 20 mg rispetto al placebo. La perdita di peso media è stata pari a 6,5 kg rispetto alla visita iniziale dopo un anno di terapia con ACOMPLIA 20 mg rispetto ad una perdita di peso media di 1,6 kg con il placebo (differenza: -4,9 kg IC<sub>95%</sub> -5,3; -4,4 p<0,001). In uno studio in cui sono stati reclutati pazienti con diabete di tipo 2, dopo un anno di terapia è stata rilevata una perdita di peso media pari a 5,3 kg nel gruppo trattato con ACOMPLIA 20 mg e di 1,4 kg nel gruppo trattato con il placebo (differenza: -3,9 kg IC<sub>95%</sub> -4,6; -3,3 p<0,001)

Le percentuali di pazienti che hanno perso il 5% ed il 10% del loro peso corporeo iniziale dopo un anno di terapia vengono riportate qui di seguito:

	Studi in pazienti non diabetici		Studi in pazienti diabetici	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n <sub>ITT</sub>	1.254	2.164	348	339
Peso al basale (kg)	101	101	96	95
Soggetti con un calo di peso del 5%	19,7%	50,8%	14,5%	49,4%
Differenza (IC al 95%)	31,1% (28%; 34%)		34,9% (28%; 41%)	
Soggetti con un calo di peso del 10%	7,8%	27,0%	2,0%	16,2%
Differenza (IC al 95%)	19,2% (17%; 22%)		14,2% (10%; 19%)	

La maggior perdita ponderale osservata è stata ottenuta entro i primi 9 mesi di terapia. ACOMPLIA 20 mg è stato efficace nel mantenere il calo ponderale per periodi fino a due anni. Il calo ponderale a due anni è stato di 5,1 kg nei pazienti trattati con ACOMPLIA 20 mg e di 1,2 kg in quelli trattati con placebo (differenza: -3,8 kg IC<sub>95%</sub> -4,4; -3,3 p<0,001).

Rimonabant 20 mg ha ridotto il rischio di recupero del peso. I pazienti trattati con ACOMPLIA 20 mg per un anno sono stati nuovamente randomizzati ad ACOMPLIA 20 mg oppure al placebo. A due anni, i pazienti che hanno continuato con rimonabant hanno presentato un calo ponderale medio totale di 7,5 kg nei due anni, mentre i pazienti randomizzati nuovamente al placebo nel secondo anno hanno presentato un calo ponderale medio totale di 3,1 kg nei due anni. A due anni la differenza nel calo ponderale totale tra il gruppo ACOMPLIA ed il gruppo placebo era pari a -4,2 kg (IC<sub>95%</sub> -5,0; -3,4 p<0,001).

Il trattamento con rimonabant è stato associato a riduzioni significative della circonferenza addominale, un noto indicatore di grasso intraaddominale.

Gli effetti sul peso corporeo sono apparsi simili in entrambi i sessi. Nel modesto gruppo di pazienti di razza nera la perdita di peso è stata meno pronunciata (differenza media rispetto al placebo -2,9 kg). Non è possibile trarre conclusioni riguardo agli effetti in pazienti di età superiore ai 75 anni o in quelli di razza orientale/asiatica a causa del basso numero di pazienti trattati.

### *Gestione del peso corporeo e fattori di rischio aggiuntivi.*

Negli studi nei pazienti non diabetici, che rappresentavano una popolazione mista di soggetti con/senza (trattata) dislipidemia, è stato osservato un aumento di C-HDL ed una riduzione dei trigliceridi (ad un anno). L'aumento medio di C-HDL è stato pari al 16,4% con rimonabant 20 mg (valore basale di C-HDL 1,24 mmol/l), mentre con placebo vi è stato un aumento pari a 8,9% (valore basale di C-HDL 1,21 mmol/l). La differenza era statisticamente significativa (differenza 7,9% IC<sub>95%</sub> 6,6%; 9,2% p<0,001). La riduzione media dei trigliceridi è stata pari al 6,9% con rimonabant 20 mg (valore basale dei trigliceridi 1,62 mmol/l), mentre con placebo vi è stato un aumento pari al 5,8% (valore basale dei trigliceridi 1,65 mmol/l). La differenza era statisticamente significativa (differenza -13,3 % IC<sub>95%</sub> -16,5; -10,2 % p<0,001). E' stato stimato che nei pazienti trattati con rimonabant 20 mg circa la metà del miglioramento di C-HDL e dei trigliceridi osservato era al di là di quanto ci si potesse attendere dal solo calo ponderale.

In genere ACOMPLIA 20 mg non ha avuto un effetto significativo sui livelli di C totale o di C-LDL.

Nello studio nei pazienti in sovrappeso o obesi affetti da diabete di tipo 2 che erano in trattamento con metformina o sulfoniluree, è stato rilevato un miglioramento di HbA1c. La variazione assoluta di HbA1c ad un anno era pari a -0,6 con rimonabant 20 mg (valore basale 7,2%) e di +0,1 con il placebo (valore basale 7,3%). Le differenze erano statisticamente significative (differenza pari a -0,7%, IC<sub>95%</sub> -0,80; -0,5 p<0,001). Le variazioni di C-HDL e dei trigliceridi in questa popolazione erano simili a quelle nella popolazione non diabetica. E' stato stimato che nei pazienti trattati con rimonabant 20 mg circa la metà del miglioramento di HbA1c era al di là di quanto ci si potesse attendere dal solo calo ponderale.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Fino a circa 20 mg la farmacocinetica di rimonabant è abbastanza proporzionale alla dose. Al di sopra dei 20 mg l'AUC è aumentata meno rispetto alla dose.

### **Assorbimento:**

Rimonabant presenta un'elevata permeabilità *in vitro* e non è un substrato della P-gp. La biodisponibilità assoluta di rimonabant non è stata stabilita. In seguito a somministrazioni ripetute di 20 mg una volta al giorno a volontari sani a digiuno, il picco plasmatico di rimonabant è stato raggiunto in circa 2 ore con livelli plasmatici allo steady-state conseguiti entro 13 giorni ( $C_{max} = 196 \pm 28,1$  ng/ml;  $C_{valle} = 91,6 \pm 14,1$  ng/ml;  $AUC_{0-24} = 2.960 \pm 268$  ng.h/ml). L'esposizione a rimonabant allo steady-state è 3,3 volte superiore a quella osservata dopo la prima somministrazione. L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la differenza tra il picco plasmatico e la concentrazione plasmatica a valle si riduce man mano che aumenta il peso corporeo, mentre l'AUC allo stato stazionario non si modifica. In seguito ad un aumento del peso corporeo da 65 a 200 kg, si prevede che  $C_{max}$  diminuisca del 24% e che  $C_{valle}$  aumenti del 5%. Il tempo fino allo steady-state è più lungo nei pazienti obesi (25 giorni) a causa del maggiore volume di distribuzione in questi pazienti. L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha indicato che la farmacocinetica di rimonabant nei soggetti sani non fumatori è simile a quella nei pazienti fumatori.

### **Effetto del cibo:**

La somministrazione di rimonabant a soggetti sani a digiuno o dopo un pasto ad alto contenuto lipidico ha mostrato che  $C_{max}$  ed AUC aumentano a stomaco pieno rispettivamente del 67% e del 48%. Negli studi clinici ACOMPLIA 20 mg è stato assunto al mattino, generalmente prima di colazione.

### **Distribuzione:**

Il legame alle proteine plasmatiche di origine umana da parte di rimonabant *in vitro* è elevato (> 99,9%) e non saturabile ad una ampia gamma di concentrazioni. Sembra che il volume di distribuzione periferico apparente di rimonabant sia correlato al peso corporeo; i pazienti obesi presentano un volume di distribuzione più elevato dei soggetti normopeso.

**Biotrasformazione:**

Rimonabant viene metabolizzato sia attraverso la via di CYP3A che di quella dell'amidoidrolasi (prevalentemente epatica) *in vitro*. I metaboliti circolanti non contribuiscono alla sua attività farmacologica.

**Eliminazione:**

Rimonabant viene eliminato principalmente per via metabolica, con successiva escrezione biliare dei metaboliti. Solo circa il 3% della dose di rimonabant viene eliminato nelle urine, mentre circa l'86% della dose viene escreto nelle feci sotto forma di composto immodificato e metaboliti. Nei pazienti obesi l'emivita di eliminazione è più lunga (circa 16 giorni) che nei pazienti non-obesi (circa 9 giorni) a causa di un maggiore volume di distribuzione.

**Popolazioni speciali***Razza:*

Negli studi a dose singola e ripetuta,  $C_{max}$  e AUC di rimonabant erano simili nei soggetti sani di razza giapponese e caucasica, mentre l'emivita di eliminazione era più breve nei soggetti di razza giapponese (3-4 giorni) che nei soggetti di razza caucasica (circa 9 giorni). La differenza della emivita era dovuta a differenze nel volume di distribuzione periferico, dovute a loro volta al peso corporeo minore dei giapponesi.

I pazienti di razza nera possono presentare un  $C_{max}$  inferiore del 31% ed un AUC inferiore del 43% rispetto alle altre razze.

*Sesso:*

La farmacocinetica di rimonabant era simile nei due sessi.

*Anziani:*

I pazienti anziani presentano una esposizione lievemente superiore a quella dei pazienti giovani. In base ad una analisi farmacocinetica di popolazione (età dai 18 agli 81 anni) si stima che un paziente avente 75 anni di età presenti un  $C_{max}$  superiore del 21% ed una AUC superiore del 27% rispetto ad un paziente di 40 anni.

*Pazienti con insufficienza epatica:*

Una compromissione lieve della funzionalità epatica non altera la esposizione a rimonabant. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni riguardanti la farmacocinetica in caso di compromissione di grado moderato della funzionalità epatica. Non sono stati studiati pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

*Pazienti con insufficienza renale:*

L'effetto della funzionalità renale sulla farmacocinetica di rimonabant non è stata specificamente studiata. In base agli studi di farmacocinetica di popolazione, non sembra che la compromissione della funzionalità renale di entità lieve alteri la farmacocinetica di rimonabant. Alcuni dati suggeriscono che vi sia un aumento della esposizione nei pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (aumento della AUC del 40%). Non sono stati studiati pazienti con compromissione della funzionalità renale di entità grave.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:  
sono state osservate sporadicamente convulsioni in studi nei roditori e nei macachi. Non sono state osservate convulsioni nel cane nel corso di uno studio della durata di 3 mesi. In alcuni, ma non in tutti i casi, sembrava che la comparsa delle convulsioni fosse legata a stress procedurale, come il maneggiare gli animali. Un'attività proconvulsivante di rimonabant è stata riscontrata in uno dei due studi farmacologici per la valutazione della sicurezza. Non è stato osservato alcun effetto avverso del trattamento con rimonabant sul tracciato EEG nel ratto.

Un aumento della incidenza e/o della gravità dei segni clinici indici di aumento della iperestesia tattile è stato osservato in studi su roditori. Non è stato possibile escludere un effetto diretto di rimonabant.

Steatosi epatica è stata osservata negli studi a lungo termine nel ratto, nonché un aumento dose-dipendente della necrosi centrolobulare. Non è stato possibile escludere un effetto diretto di rimonabant.

Negli studi standard di fertilità nel ratto di sesso femminile (trattamento per 2 settimane prima dell'accoppiamento) è comparsa una ciclicità estrale anomala, nonché una riduzione dei corpi lutei e dell'indice di fertilità a dosi di rimonabant che hanno indotto tossicità materna (30 e 60 mg/kg/die). In seguito a trattamento per un periodo più lungo prima dell'accoppiamento (9 settimane) che ha permesso il recupero dagli effetti iniziali di rimonabant, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla ciclicità estrale. Per quanto riguarda i parametri riproduttivi, a 30 mg/kg, non sono state osservate differenze tra gli animali trattati ed i controlli, mentre a 60 mg/kg sono stati ancora osservati effetti (riduzione del numero di corpi lutei, di impianti, di feti totali e vitali).

Malformazioni sporadiche (anencefalia, micro-oftalmia, allargamento dei ventricoli cerebrali e onfalocoele) sono state osservate in studi per la valutazione della tossicità embriofetale nel coniglio a dosaggi che hanno determinato livelli di esposizione paragonabili a quelli che si verificano nella pratica clinica. Sebbene sia stata osservata tossicità materna a questi dosaggi, non è possibile escludere un rapporto causale con il trattamento. Non sono state rilevate malformazioni correlate al trattamento nel ratto.

Gli effetti di rimonabant sullo sviluppo pre- e post-natale sono stati valutati nel ratto a dosaggi fino a 10 mg/kg/die. Vi è stato un aumento dose-dipendente della mortalità dei cuccioli nel periodo prima dello svezzamento. L'aumento della mortalità dei cuccioli potrebbe essere stato dovuto all'incapacità della madre di allattarli, all'ingestione di rimonabant nel latte e/o alla inibizione del riflesso di suzione. In letteratura si afferma che nel topo neonato segnali mediati dai recettori CB1 degli endocannabinoidi danno l'avvio a questo riflesso. E' stato riportato in letteratura anche che la distribuzione spaziale e la densità dei recettori CB1 nel cervello si modifica durante lo sviluppo sia nei roditori che nell'uomo. Non è noto se questo ha implicazioni importanti per il trattamento con un antagonista dei recettori CB1. In uno studio sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto, l'esposizione a rimonabant in utero e tramite allattamento non ha determinato alterazioni della capacità di apprendimento o della memoria, ma sono stati osservati effetti dubbi sulla attività motoria e sulla risposta ad uno stimolo uditivo improvviso nei cuccioli in seguito ad esposizione a rimonabant.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

amido di mais,  
lattosio monoidrato,  
povidone K30 (E1201)  
croscarmellosa sodica (E468)  
sodio laurilsolfato (E487)  
cellulosa microcristallina (E460)  
magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

lattosio monoidrato,  
ipromellosa 15 mPa.s (E464)  
titanio diossido (E171)  
macrogol 3000

Laccatura delle compresse:  
cera carnauba (E903)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni con blister di PVC-alluminio contenenti 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 compresse rivestite con film.

Confezioni con blister monodose perforati di PVC-alluminio contenenti 70 x 1 compresse rivestite con film.

Flaconi in HDPE, color bianco, opachi contenenti 28, 98 e 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/344/001-011

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

19 Giugno 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

**A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti:

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza sia predisposto ed in funzione prima della commercializzazione del prodotto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le attività aggiuntive di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza.

Deve essere fornito un piano di gestione del rischio aggiornato come richiesto dalla linea guida del Comitato per la Valutazione dei Farmaci per Uso Umano (CHMP) sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Astuccio per le confezioni da 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 e 98 compresse rivestite con film in blister

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film  
rimonabant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 20 mg di rimonabant.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
70 x 1 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad. (MM/AAAA)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/344/001 14 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/002 28 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/003 56 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/004 70x1 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/005 84 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/006 98 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/010 30 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/011 90 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**ACOMPLIA**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister per le confezioni da 14, 28, 56, 84 e 98 compresse rivestite da film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film  
rimonabant

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

sanofi-aventis

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. (MM/AAAA)

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister per le confezioni da 30, 70 x 1 e 90 compresse rivestite con film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film  
rimonabant

**2. NOME DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO**

sanofi-aventis

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. (MM/AAAA)

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E  
SULCONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**Astuccio per le confezioni da 28, 98 e 500 compresse rivestite con film in flaconi di HDPE /  
etichetta per il flacone di HDPE per le confezioni da 28, 98 e 500 compresse rivestite con film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film  
rimonabant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 20 mg di rimonabant.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
500 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. (MM/AAAA)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/344/007 28 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/008 98 compresse rivestite con film  
EU/1/06/344/009 500 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**ACOMPLIA**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### ACOMPLIA 20 mg compresse rivestite con film (rimonabant)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è ACOMPLIA e a che cosa serve
2. Prima di prendere ACOMPLIA
3. Come prendere ACOMPLIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ACOMPLIA
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È ACOMPLIA E A CHE COSA SERVE**

Il principio attivo di ACOMPLIA è rimonabant. Agisce bloccando recettori specifici nel cervello e nei tessuti adiposi, chiamati recettori CB1. ACOMPLIA è indicato per il trattamento dell'obesità e per la gestione del peso corporeo in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico.

#### **2. PRIMA DI PRENDERE ACOMPLIA**

##### **Non prenda ACOMPLIA**

- se è allergico (ipersensibile) a rimonabant o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ACOMPLIA.
- se sta allattando

##### **Faccia attenzione con ACOMPLIA soprattutto:**

Prima del trattamento con ACOMPLIA, parli con il medico:

- se la funzionalità del suo fegato è compromessa
- se la funzionalità dei suoi reni è gravemente compromessa
- se è attualmente in trattamento per l'epilessia
- se ha meno di 18 anni. Non sono disponibili informazioni sull'uso di ACOMPLIA nelle persone che hanno meno di 18 anni di età.

##### **Assunzione di ACOMPLIA con altri medicinali**

L'attività di ACOMPLIA è aumentata dall'uso concomitante di alcuni farmaci (i cosiddetti inibitori del CYP3A4), quali:

- itraconazolo (medicinale contro le infezioni da funghi)
- ketoconazolo (medicinale contro le infezioni da funghi)
- ritonavir (medicinale per il trattamento delle infezioni da HIV)
- telitromicina (antibiotico)
- claritromicina (antibiotico)
- nefazodone (antidepressivo)

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, come l'iperico, rifampicina (antibiotico),

medicinali per perdere peso, medicinali che migliorano il profilo dei lipidi nel sangue (il contenuto in grassi), medicinali contro il diabete o medicinali per trattare l'epilessia (per esempio fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) o la depressione.

### **Gravidanza e allattamento**

ACOMPLIA non deve essere assunto durante la gravidanza.

Contatti il medico immediatamente se inizia una gravidanza, se pensa di essere incinta o se pianifica una gravidanza mentre assume ACOMPLIA.

Non prenda questo medicinale mentre sta allattando. Se sta allattando o se intende allattare il suo bambino parli con il medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alla dose consigliata, ACOMPLIA non dovrebbe ridurre la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ACOMPLIA**

Le compresse di ACOMPLIA contengono lattosio. Se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. COME PRENDERE ACOMPLIA**

Prenda sempre ACOMPLIA seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è di una compressa da 20 mg da assumere una volta al giorno al mattino prima di colazione. Inghiottire la compressa intera.

È necessario che lei inizi e continui una dieta povera di calorie e segua un programma di attività fisica per ottenere i migliori risultati. Il suo medico le consiglierà il tipo di dieta ed il livello di attività fisica richiesti, che si adatta alla sue specifiche condizioni ed al suo stato generale di salute.

### **Assunzione di ACOMPLIA con cibi e bevande**

ACOMPLIA deve essere assunto una volta al giorno prima di colazione.

### **Se prende più ACOMPLIA di quanto deve**

Se prende più ACOMPLIA di quanto deve, lo dica al medico o al farmacista.

### **Se dimentica di prendere ACOMPLIA**

Prenda il medicinale appena se ne ricorda, ma non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, ACOMPLIA può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati molto comuni, ovvero che compaiono in più di 1 paziente su 10, che si sono verificati con ACOMPLIA comprendono:  
nausea e infezioni delle vie respiratorie superiori.

Gli effetti indesiderati comuni, ovvero che compaiono in più di 1 paziente su 100 ma in meno di 1 su 10, che si sono verificati nei pazienti trattati con ACOMPLIA comprendono:  
disturbi di stomaco, vomito, difficoltà a dormire, nervosismo, depressione, irritabilità, capogiri, diarrea, ansia, prurito, sudorazione eccessiva, crampi o spasmi muscolari, affaticamento, contusioni,

dolore ed infiammazione ai tendini (tendinite), perdita di memoria, dolore alla schiena (sciatica), alterazione della sensibilità delle mani e dei piedi, vampate di calore, cadute, influenza e distorsioni alle articolazioni.

Effetti indesiderati non comuni, che compaiono in meno di 1 paziente su 100 ma in più di 1 paziente su 1.000, che si sono verificati nei pazienti in trattamento con ACOMPLIA comprendono: Sonnolenza (letargia), sudorazione notturna, sintomi da panico, singhiozzo, rabbia, irrequietezza (disforia), disturbi emotivi.

Effetti indesiderati rari, che compaiono in meno di 1 paziente su 1.000, che si sono verificati nei pazienti in trattamento con ACOMPLIA comprendono: allucinazioni.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE ACOMPLIA**

Tenere ACOMPLIA fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ACOMPLIA dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione esterna dopo la scritta Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene ACOMPLIA**

Il principio attivo è rimonabant. Una compressa rivestita con film contiene 20 mg di rimonabant.

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: amido di mais, lattosio monoidrato, povidone K 30 (E1201), croscarmellosa sodica (E468), sodio laurilsolfato (E487), cellulosa microcristallina (E460), magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: lattosio monoidrato, ipromellosa 15 mPa.s (E464), titanio diossido (E171), macrogol 3000.

Laccatura della compressa: cera carnauba (E903).

### **Descrizione dell'aspetto di ACOMPLIA e contenuto della confezione**

ACOMPLIA 20 mg viene fornito sotto forma di compresse rivestite con film bianche, a forma di lacrima, con "20" impresso su un lato.

ACOMPLIA è disponibile in blister in confezioni da 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 compresse, in blister monodose perforati in confezioni da 70 x 1 compresse, ed in flaconi bianchi di plastica contenenti 28, 98 e 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

sanofi-aventis  
174, avenue de France

F-75013 Paris  
Francia

**Produttori**

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

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

Per ulteriori informazioni su ACOMPLIA, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor h.f.  
Sími +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 7 33 24 51

**United Kingdom**

sanofi-aventis

Tel: +44 (0)1483 505 515

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva

Tel. +370 5 2755224

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta nel xxx 2007**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>