

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ACOMPLIA 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 20 mg rimonabanta (*rimonabant*).

Palīgvielas:

Tabletes satur aptuveni 115 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Abpusēji izliktas, asaras formas baltas tabletes ar iespaidumu "20" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Par papildlīdzekli diētai un fiziskai aktivitātei pacientu ar aptaukošanos ($\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vai pacientu ar lieko svaru ($\text{KMI} > 27 \text{ kg/m}^2$) un papildu riska faktoru(iem), piemēram, 2. tipa cukura diabētu vai dislipidēmiju, ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Pieaugušajiem ieteicamā deva ir viena 20 mg tablete dienā, ieņemot no rīta pirms brokastīm.

Ārstēšana jāsāk ar viegli samazinātas kalorāžas diētu.

Rimonabanta drošība un efektivitāte, lietojot ilgāk par 2 gadiem, nav novērtēta.

- Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki:

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). ACOMPLIA ar piesardzību jālieto par 75 gadiem vecākiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar aknu mazspēju:

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. ACOMPLIA ar piesardzību jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ACOMPLIA lietot nedrīkst (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem:

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ACOMPLIA lietot nedrīkst (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Bērni:

ACOMPLIA nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām
Zīdīšanas periods.

Depresīva slimība un/vai tiek veikta antidepresīva ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- *Depresīvi traucējumi*

Par depresīviem traucējumiem vai garastāvokļa pārmaiņām ar depresīviem simptomiem ziņots līdz 10% un par pašnāvnieciskām domām līdz 1% ar rimonabantu ārstēto pacientu (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem, kam pašlaik ir domas par pašnāvību vai anamnēzē bijušas domas par pašnāvību vai depresīvi traucējumi, rimonabantu nedrīkst lietot, ja vien ārstēšanas ieguvums neattaisno risku konkrētam pacientam. (Skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8.).

Aptaukošanās ir stāvoklis, kas var būt saistīts ar depresīviem traucējumiem. Depresīvi traucējumi var būt saistīti ar palielinātu pašnāvniecisku domu, paškaitnieciskas uzvedības un pašnāvības risku.

Zāļu parakstītājam uzmanīgi jānovērtē, vai pacientam agrāk ir bijuši depresīvi traucējumi, lai noteiktu iespējamo rimonabanta terapijas radīto risku.

Depresīvas reakcijas var rasties pacientiem, kam nav acīmredzamu riska faktoru, izņemot aptaukošanos. Pēcregistrācijas pieredze liecina, ka vairāk nekā pusei pacientu, kam attīstās šādas reakcijas, tās rodas 1 mēneša laikā pēc ārstēšanas sākšanas, apmēram 80% gadījumu - 3 mēnešu laikā.

Pacientus rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas psihisku traucējumu pazīmes un simptomi, īpaši depresija pēc ārstēšanas sākšanas. Ja depresiju diagnosticē rimonabanta terapijas laikā, ārstēšanu ar rimonabantu jāpārtrauc. Pacientu atbilstoši jāuzrauga un jāārstē.

Pacienti, īpaši tie, kam anamnēzē ir depresīvi traucējumi/garastāvokļa pārmaiņas (un viņu radnieki vai citas piederīgas personas), jābrīdina par nepieciešamību novērot šādu simptomu rašanos un to rašanās gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.

- *Citi psihiski traucējumi*

Ārstēšana ar rimonabantu nav ieteicama pacientiem, kam ir nekontrolēta psihiska slimība. Ja ārstēšanas laikā ar rimonabantu tiek diagnosticēta psihiska slimība, ārstēšana jāpārtrauc.

- *Krampji*

Rimonabants nav pētīts pacientiem, kam tiek ārstēta epilepsija. Klīniskos pētījumos nekonstatēja krampju sastopamības atšķirības starp rimonabanta un placebo lietotājiem. Tomēr šādiem pacientiem rimonabants jālieto uzmanīgi, skatīt arī apakšpunktu 5.3.

- *Aknu darbības traucējumi*

Rimonabants tiek metabolizēts aknās, tādēļ pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību. Rimonabanta farmakokinētika un drošība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta; preparāta lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

- *Nieru darbības traucējumi*

Ir limitēts daudzums datu par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un nav datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem rimonabantu lietot nedrīkst. (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.2).

- *Gados vecāki cilvēki*

Rimonabanta terapijas efektivitāte un drošība par 75 gadiem vecākiem pacientiem nav pietiekami novērtēta. Šai pacientu grupai rimonabants jālieto ar piesardzību (skatīt apakšpunktu 5.2).

- *Rase*

Rimonabanta klīniskā iedarbība (ķermeņa masas zudums) melnādainiem pacientiem bija mazāka nekā baltās rases pārstāvjiem. Tā iemesls var būt lielāks rimonabanta klīrenss nekā baltās rases pārstāvjiem, kā rezultātā samazinās tā iedarbība (skatīt apakšpunktu 5.2).

- *Pacienti ar cukura diabētu*

Ja rimonabantu lieto pacienti ar cukura diabētu, rimonabanta ietekmes dēļ uz glikozes līmeni asinīs var rasties hipoglikēmija (skatīt apakšpunktu 4.8). Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

- *Zāļu mijiedarbība*

Rimonabants kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru, telitromicīnu, klaritromicīnu, nefazodonu) jālieto ar piesardzību (skatīt apakšpunktu 4.5).

- *Laktoze*

ACOMPLIA tabletes satur laktozi, tādēļ pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Pacientiem jānorāda nepalielināt ACOMPLIA devu.

Pacienti ar kardiovaskulāru notikumu (miokarda infarktu, trieku u.c.) pirms mazāk nekā 6 mēnešiem tika izslēgti no rimonabanta pētījumiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro rimonabants tiek metabolizēts gan ar CYP3A, gan ar aminohidrolāzes (galvenokārt aknās) palīdzību. Lietojot vienlaikus CYP3A4 inhibitorus, pastiprinās rimonabanta iedarbība. Lietojot vienlaikus CYP3A4 induktorus, gaidāma rimonabanta iedarbības mazināšanās.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz rimonabantu:

Lietojot vienlaikus ketokonazolu (spēcīgu CYP3A4 inhibitoru), rimonabanta AUC palielinājās par 104 % (95 % ticamības intervāls: 40 % - 197 %). Līdzīga iedarbības pastiprināšanās gaidāma, lietojot citus spēcīgus CYP3A4 inhibitorus. Lietojot vienlaikus ACOMPLIA un spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru, telitromicīnu, klaritromicīnu, nefazodonu), ieteicams ievērot piesardzību.

Lai gan CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, fenitoīna, fenobarbitāla, karbamazepīna, divšķautņu asinszāles) vienlaikus lietošana nav pētīta, paredzams, ka spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaikus lietošana var samazināt rimonabanta koncentrāciju plazmā un izraisīt efektivitātes zudumu.

Orlistata, etanola vai lorazepāma vienlaikus lietošana būtiski neietekmē rimonabanta līmeni plazmā.

Iespējamā rimonabanta ietekme uz citām zālēm:

In vivo CYP2C8 inhibējošā iedarbība nav pētīta. Tomēr *in vitro* rimonabants nedaudz nomāca CYP2C8 darbību. CYP2C8 inhibīcijas iespēja *in vivo* ir maza. *In vitro* rimonabants nenomāc un neinducē citus CYP enzīmus vai P glikoproteīnu (P-gp). Tas tika apstiprināts klīniski ar īpašiem pārbaudes pētījumiem, izmantojot midazolāmu (CYP 3A4 substrātu), varfarīnu (CYP 2C9 substrātu) un digoksīnu (P-gp substrātu).

Lietojot vienlaikus ar rimonabantu, etinilestradiola/levonorgestrela kombinēto perorālo pretapaugļošanās līdzekļu farmakokinētika līdzsvara apstākļos būtiski nemainījās.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Atbilstoši vai labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm nav veikti. Dzīvniekiem iegūtie dati nav pārliecinoši, bet liecina par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz embrija/augļa attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Ja ārstēšanas laikā ar ACOMPLIA pacientei iestājas grūtniecība, par to jāinformē ārsts.

Rimonabants ir konstatēts žurku mātišu pienā un tas var nomākt zīšanas refleksu. Nav zināms, vai rimonabants izdalās ar mātes pienu cilvēkam. ACOMPLIA ir kontrindicēts zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kognitīvie izmeklējumi klīniskās farmakoloģijas pētījumos liecina, ka rimonabantam nepiemīt nozīmīga kognitīva vai sedatīva ietekme.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

ACOMPLIA 20 mg drošība ir novērtēta aptuveni 2500 pacientiem, kas iesaistīti pētījumos, kuros vērtēja ietekmi uz vielmaiņu un ķermeņa masas zudumu pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos, un aptuveni 3800 pacientiem citu indikāciju gadījumā. Placebo kontrolētos pētījumos terapijas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ pacientiem, kas saņem rimonabantu, bija 15,7 %. Biežāk novērotās blakusparādības, kuru dēļ pārtraukta terapija, bija slikta dūša, garastāvokļa pārmaiņas ar depresijas simptomiem, depresīvi traucējumi, trauksme un reibonis.

Par depresīviem traucējumiem ziņots 3,2 % pacientu ar aptaukošanos vai lieko svaru un riska faktoru(iem), kas ārstēti ar 20 mg rimonabanta. Tie parasti bija viegli vai vidēji smagi, visos gadījumos atgriezeniski vai nu pēc koriģējošas ārstēšanas vai rimonabanta lietošanas pārtraukšanas un neradīja atšķirīgas pārmaiņas, salīdzinot ar gadījumiem, par kuriem ziņots kontroles grupās.

Tālāk tabulā (1. tabulā) norādītas visas ar ārstēšanu saistītās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kam veikta ārstēšana ķermeņa masas samazināšanas nolūkā un ar to saistīto metabolisko traucējumu ārstēšanai, ja to sastopamība bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā atbilstošais biežums, lietojot placebo (traucējumiem ar sastopamību ≥ 1 %), vai tie tika uzskatīti par klīniski nozīmīgiem (traucējumiem ar sastopamību < 1 %).

Sagaidāmā blakusparādību biežuma klasifikācija:

ļoti bieži (≥ 10 %); bieži (≥ 1 , < 10 %); retāk ($\geq 0,1$, < 1 %); reti ($\geq 0,01$, $< 0,1$ %); ļoti reti ($< 0,01$ %), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula:

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un parazītozes	Augšējo elpceļu infekcija	Gastroenterīts		
Metabolisma un barošanās traucējumi			Hipoglikēmija*	
Psihiskie traucējumi		Depresīvi traucējumi Garastāvokļa pārmaiņas ar depresijas simptomiem Trauksme Aizkaitināmība Nervozitāte Miega traucējumi Bezmiegs Parasomnija	Panikas simptomi Dusmas Disforija Emocionāli traucējumi Domas par pašnāvību Agresivitāte Agresīva uzvedība	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi		Atmiņas zudums Reibonis Hipoestēzija Išiass Parestēzijas	Letarģija Trīce	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Karstuma viļņi		
Respiratorās, krūšu kurvja un vidējas slimības			Žagas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Caureja Vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Hiperhidroze	Svišana naktī	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Tendinīts Muskuļu krampji Muskuļu spazmas		
Vispārēji traucējumi		Astēnija/nespēks Gripa		
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām		Kritieni Sasitums Locītavu sastiepums		

*biežums noteikts, balstoties tikai uz ziņojumiem par cukura diabēta slimniekiem ar aptaukošanos vai lieko ķermeņa masu.

Citu indikāciju klīniskos pētījumos bieži papildus ziņots par šādām blakusparādībām:

- infekcijas un parazītozes: sinusīts
- metabolisma un barošanās traucējumi: anoreksija, samazināta ēstgriba,
- kuņģa-zarnu trakta traucējumi: nepatīkama sajūta kuņģī, sausa mute.

Pēcreģistrācijas pieredze

Bez tam pēcreģistrācijas laikā tika ziņots par šādām blakusparādībām (biežums nezināms):

- Psihiskie traucējumi: psihotiski traucējumi, arī halucinācijas, murgi un paranoja.
- Ādas un zemādas audu bojājumi: izsitumi.
- Nervu sistēmas traucējumi: krampji, uzmanības traucējumi, galvassāpes.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: sāpes vēderā.

Laboratoriskās blakusparādības

Nav pierādīts, ka ACOMPLIA mainītu laboratorisko analīžu rezultātus.

4.9 Pārdozēšana

Pieredze par rimonabanta pārdozēšanu ir nepietiekama. Vienas devas panesamības pētījumā devas līdz 300 mg lietoja nelielam skaitam cilvēku, kuriem ziņots tikai par nelieliem simptomiem. Tie bija galvassāpes, eiforija, nespēks un bezmiegs. Farmakokinētiskās īpašības liecina, ka darbības plato tiek sasniegts ar 180 mg. Rimonabantam specifiska antidota nav; tādēļ pārdozēšanas gadījumā jāsaņem atbilstoši uzturoši pasākumi. Terapijai jāietver vispārēji pasākumi, ko izmanto pārdozēšanas ārstēšanai, piemēram, elpceļu caurlaidības nodrošināšana, kardiovaskulārās funkcijas uzraudzība un vispārēji simptomātiski un uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzeklis pret aptaukošanos

ATĶ kods: A08AX01

Rimonabants ir selektīvs kanabinoīdu-1 receptora (CB1) antagonists, kas *in vitro* un *in vivo* nomāc kanabinoīdu agonistu farmakoloģisko ietekmi.

Endokanabinoīdu sistēma ir fizioloģiska sistēma galvas smadzenēs un perifēros audos (tostarp adipocītos), kas ietekmē enerģijas līdzsvaru, glikozes un tauku vielmaiņu un ķermeņa masu, kā arī mezolimbiskās sistēmas neironos modulē ļoti garšīgu, saldu vai treknu produktu uzņemšanu.

Klīnisko pētījumu rezultāti

Svara kontrole

2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos tika iekļauti kopumā vairāk nekā 6800 pacienti. 3. fāzes pētījumos iekļautie pacienti pētījuma laikā ievēroja dietologa parakstītu ierobežojošu diētu un viņiem tika norādīts palielināt fizisko aktivitāti. Pacientiem iekļaušanas brīdī bija $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vai $\text{KMI} > 27 \text{ kg/m}^2$, hipertensija un/vai dislipidēmija. Aptuveni 80 % populācijas bija sievietes, 87 % baltās rases pārstāvji un 9 % melnās rases pārstāvji. Pieredze par 75 gadiem vecākiem pacientiem un orientālās rases pārstāvjiem/aziātiem bija nepietiekama.

Trīs pētījumos, kas veikti pacientiem bez cukura diabēta, pierādīts nozīmīgs vidējās ķermeņa masas samazinājums no pētījuma sākuma līdz vienam gadam, lietojot ACOMPLIA 20 mg, salīdzinājumā ar placebo. Lietojot ACOMPLIA 20 mg, konstatēja ķermeņa masas samazināšanos vidēji par 6,5 kg gada laikā no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar vidējo svara zudumu 1,6 kg, lietojot placebo (atšķirība – 4,9 kg $\text{TI}_{95\%}$ -5,3;-4,4, $p < 0,001$).

2. tabulā norādīts pacientu, kas pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas zaudējuši 5 % un 10 % no sākotnējās ķermeņa masas, procentuālais daudzums:

2. tabula:

	Pētījumi ar pacientiem bez cukura diabēta		Pētījumi ar cukura diabēta slimniekiem	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
n _{ITT}	1254	2164	348	339
Ķermeņa masa pētījuma sākumā (kg)	101	101	96	95
Pacienti, kam ķermeņa masa samazinājusies par 5 %	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Atšķirība (TI _{95%})	31,1 % (28 %; 34 %)		34,9 % (28 %; 41 %)	
Pacienti, kam ķermeņa masa samazinājusies par 10 %	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Atšķirība (TI _{95%})	19,2 % (17 %; 22 %)		14,2 % (10 %; 19 %)	

Izteiktāko masas samazinājumu novēroja pirmajos deviņos terapijas mēnešos. ACOMPLIA 20 mg efektīvi saglabāja samazināto svaru līdz 2 gadiem ilgi. Masas samazinājums pēc diviem gadiem bija 5,1 kg pacientiem, kas saņēma ACOMPLIA 20 mg, un 1,2 kg pacientiem, kas saņēma placebo (atšķirība -3,8 kg; TI_{95%} -4,4, -3,3; p< 0,001).

20 mg rimonabanta samazināja ķermeņa masas atkārtotas palielināšanās risku. Pacienti, kas saņēma ACOMPLIA 20 mg vienu gadu, tika atkārtoti randomizēti ACOMPLIA 20 mg vai placebo lietošanai. Pēc diviem gadiem pacientiem, kas turpināja lietot rimonabantu, vidējais kopējais ķermeņa masas samazinājums bija 7,5 kg 2 gadu laikā, bet pacientiem, kas atkārtoti randomizēti placebo grupā otrajā gadā, vidējais kopējais ķermeņa masas samazinājums divu gadu laikā bija 3,1 kg. Pēc diviem gadiem atšķirība starp ACOMPLIA un placebo kopējā ķermeņa masas samazinājuma ziņā bija -4,2 kg (TI_{95%} -5,0; -3,4, p< 0,001).

Rimonabanta terapija bija saistīta ar nozīmīgu vidukļa apkārtmēra (zināma intraabdominālo tauku raksturlieluma) samazinājumu.

Ietekme uz ķermeņa masu bija vienāda vīriešiem un sievietēm. Nelielam skaitam melnādaino pacientu ķermeņa masas samazinājums bija mazāk izteikts (vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo, bija -2,9 kg). Secinājumus par ietekmi par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem vai aziātiem/orientālās rases pārstāvjiem nevar izdarīt mazā pacientu skaita dēļ.

Masas kontrole un papildu riska faktori

Pētījumos ar cilvēkiem bez cukura diabēta jauktai pacientu grupai ar (ārstētu) dislipidēmiju/bez tās novēroja ABL-H līmeņa pieaugumu un triglicerīdu līmeņa samazinājumu (pēc viena gada). Lietojot 20 mg rimonabanta, ABL-H vidēji palielinājās par 16,4 % (sākotnējais ABL-H līmenis 1,24 mmol/l), salīdzinot ar pieaugumu par 8,9 % placebo grupā (sākotnējais ABL-H līmenis 1,21 mmol/l). Atšķirība bija statistiski nozīmīga (atšķirība 7,9 % TI_{95%} 6,6 %; 9,2 %, p< 0,001). Lietojot 20 mg rimonabanta, novēroja triglicerīdu līmeņa samazināšanos vidēji par 6,9 % (sākotnējais TG līmenis 1,62 mmol/l), salīdzinot ar pieaugumu par 5,8 %, lietojot placebo (sākotnējais TG līmenis 1,65 mmol/l). Atšķirība bija statistiski nozīmīga (atšķirība -13,3 % TI_{95%} -16,5; -10,2 % p< 0,001). Aprēķināts, ka aptuveni pusē no ABL-H un triglicerīdu raksturlielumu uzlabojuma gadījumiem pacientiem, kas saņēma 20 mg rimonabanta, tas bija izteiktāks nekā gaidāms tikai svara samazinājuma dēļ. Kopumā ACOMPLIA 20 mg kopējā-H vai ZBL-H līmeni būtiski neietekmēja.

Pētījumā ar 2. tipa cukura diabēta slimniekiem (RIO-Diabetes), kam bija lieka ķermeņa masa vai aptaukošanās un kas tika ārstēti ar metformīnu vai sulfanilurīnvielas grupas preparātu, novēroja HbA1c un ķermeņa masas uzlabošanu. HbA1c absolūtās pārmaiņas pēc viena gada bija -0,6, lietojot 20 mg rimonabanta (sākotnēji 7,3 %) un +0,1, lietojot placebo (sākotnēji 7,2 %). Atšķirība bija statistiski nozīmīga (atšķirība -0,7 %, $TI_{95\%}$ -0,80;-0,5, $p < 0,001$).

Pēc 1 gada ACOMPLIA 20 mg grupā novēroja ķermeņa masas samazinājumu par 5,3 kg pret 1,4 kg placebo grupā (starpība bija -3,9 kg $TI_{95\%}$ -4,6;-3,3 $p < 0,001$). Pacientu, kuru ķermeņa masa pēc 1 gadu ilgas terapijas (salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) samazinājās par 5 un 10%, procentuālais daudzums ir norādīts 2. tabulā.

Otrā pētījuma (Serenade) laikā ārstējot terapiju agrāk nesaņēmušus 2. tipa diabēta slimniekus ar aptaukošanos, absolūtās HbA1c izmaiņas (sākotnējā tā koncentrācija abās grupās bija 7,9%) pēc 6 mēnešiem rimonabanta 20 mg grupā bija -0,8, bet placebo grupā -0,3 (starpība bija -0,51 $TI_{95\%}$ -0,78, -0,24 $p < 0,001$). Rimonabanta grupā HbA1c koncentrācija, kas mazāka par < 7%, tika sasniegta 51% pacientu, bet placebo grupā – 35% pacientu. Ķermeņa masas vidējo izmaiņu atšķirība starp rimonabanta 20 mg un placebo grupām bija 3,8 kg ($TI_{95\%}$ -5,0, -2,6 $p < 0,001$). ABL-H un TG pārmaiņas šajā grupā bija līdzīgas kā pacientu bez cukura diabēta grupā. Aprēķināts, ka aptuveni puse no vidējā HbA1c uzlabojuma pacientiem, kas saņem 20 mg rimonabanta, bija izteiktāka nekā gaidāms tikai svara samazināšanās dēļ.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Rimonabanta farmakokinētika ir pilnīgi proporcionāla devai līdz 20 mg. AUC palielinājās mazāk nekā proporcionāli devai, lietojot par 20 mg lielāku devu.

Uzsūkšanās:

Rimonabantam piemīt augsta *in vitro* caurlaidība un tas nav P-glikoproteīna substrāts. Rimonabanta absolūtā biopieejamība nav noteikta. Pēc vairākkārtējas 20 mg devas lietošanas reizi dienā veseliem cilvēkiem tukšā dūšā, rimonabanta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2 stundu laikā, līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts 13 dienu laikā ($C_{max} = 196 \pm 28,1$ ng/ml; $C_{min} = 91,6 \pm 14,1$ ng/ml; $AUC_{0-24} = 2960 \pm 268$ ng.h/ml). Rimonabanta iedarbība līdzsvara apstākļos ir 3,3 reizes lielāka nekā pēc pirmās devas lietošanas. Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēja mazākas koncentrācijas svārstības no maksimālās līdz minimālajai, bet ne līdzsvara AUC atšķirības, palielinoties ķermeņa masai. Ķermeņa masai palielinoties no 65 līdz 200 kg, paredzams, ka C_{max} samazināsies par 24 % un C_{min} palielināsies par 5 %. Laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai pacientiem ar aptaukošanos ir ilgāks (25 dienas), jo šiem pacientiem ir lielāks izkliedes tilpums. Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēja, ka rimonabanta farmakokinētika ir līdzīga veseliem nesmēķētājiem un pacientiem, kas smēķē.

Uztura ietekme:

Rimonabanta lietošana veseliem cilvēkiem tukšā dūšā vai treknas maltītes laikā liecināja, ka, lietojot pēc ēšanas, C_{max} un AUC palielinās attiecīgi par 67 % un 48 %. Klīniskos pētījumos ACOMPLIA 20 mg lietoja no rīta, parasti pirms brokastīm.

Izkliede:

In vitro rimonabants izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (> 99,9 %) un šī piesaiste ir nepiesātināta plašā koncentrācijas diapazonā. Rimonabanta šķīstamais perifērais izkliedes tilpums ir saistīts ar ķermeņa masu - pacientiem ar aptaukošanos izkliedes tilpums ir lielāks nekā cilvēkiem ar normālu svaru.

Biotransformācija:

In vitro rimonabantu metabolizē gan CYP3A, gan aminohidrolāze (galvenokārt aknās). Cirkulējošie metabolīti neietekmē tā farmakoloģisko aktivitāti.

Eliminācija:

Rimonabanta eliminācija notiek galvenokārt metabolisma ceļā un pēc tam metabolītu ekskrēcijas veidā ar žulti. Tikai aptuveni 3 % no rimonabanta devas tiek izvadīti ar urīnu, bet aptuveni 86 % devas tiek izvadīti ar izkārnījumiem neizmainītu zāļu un metabolītu veidā. Pacientiem ar aptaukošanos eliminācijas pusperiods ir garāks (aptuveni 16 dienas) nekā pacientiem bez aptaukošanās (aptuveni 9 dienas) lielāka izkliedes tilpuma dēļ.

Īpašas pacientu grupas

Rase:

Vienreizējas un atkārtotu devu pētījumos rimonabanta C_{max} un AUC veseliem japāņiem un baltās rases pārstāvjiem bija līdzīgi, bet japāņiem eliminācijas pusperiods bija īsāks (3 – 4 dienas), salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem (aptuveni 9 dienas). Pusperioda atšķirību noteica perifērā izkliedes tilpuma atšķirības japāņiem mazākas ķermeņa masas dēļ.

Melnādaiņiem pacientiem var būt līdz 31 % zemāka C_{max} un par 43 % mazāks AUC nekā citu rasu pacientiem.

Dzimums:

Rimonabanta farmakokinētika sievietēm un vīriešiem ir līdzīga.

Gados vecāki pacienti:

Gados vecākiem pacientiem ir nedaudz lielāka iedarbība nekā jauniem pacientiem. Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi (vecums 18 – 81 gadi) 75 gadus vecam pacientam ir par 21 % lielāka C_{max} un par 27 % lielāks AUC nekā 40 gadus vecam pacientam.

Pacienti ar aknu mazspēju:

Viegli aknu darbības traucējumi rimonabanta iedarbību neietekmē. Nav pietiekami datu, lai izdarītu secinājumus par farmakokinētiku vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem netika novērtēti.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem:

Nieru darbības ietekme uz rimonabanta farmakokinētiku nav īpaši pētīta. Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas pētījumu datus, viegli nieru darbības traucējumi rimonabanta farmakokinētiku neietekmē. Neliels daudzums datu liecina par palielinātu iedarbību pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (AUC palielināšanās par 40 %). Nav datu par lietošanu smagu nieru darbības traucējumu gadījumā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskos pētījumos, bet dzīvniekiem pie līdzīgas iedarbības kā klīniskos apstākļos un ar iespējamu nozīmi lietošanai klīnikā ir šādas:

Krampjus novēroja atsevišķos gadījumos pētījumos ar grauzējiem un makaka sugas mērķķiem. Suņiem 3 mēnešus ilgā pētījumā krampjus nenovēroja. Dažos, bet ne visos gadījumos krampju sākšanās bija saistīta ar procedūras izraisītu stresu, piemēram, dzīvnieku kopšanu. Krampjus veicinošu rimonabanta aktivitāti konstatēja vienā no diviem drošības farmakoloģijas pētījumiem. Žurkām rimonabanta terapijas nelabvēlīgu ietekmi uz EEG nenovēroja.

Pētījumos ar grauzējiem novēroja klīnisko pazīmju, kuras norāda uz pastiprinātu taktīlo hiperestēziju biežuma un/ vai smaguma pieaugumu. Tiešu rimonabanta ietekmi nevar izslēgt.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām novēroja aknu steatozi un no devas atkarīgu centrilobulāras nekrozes pastiprināšanos. Tiešu rimonabanta ietekmi nevar izslēgt.

Standarta auglības pētījumos ar žurku mātītēm (lietojot preparātu 2 nedēļas pirms pārošanās), konstatēja patoloģisku pārošanās cikliskumu un samazinātu dzelteno ķermeņu skaitu un auglības indeksu, lietojot mātītei toksiskas rimonabanta devas (30 un 60 mg/kg/dienā). Lietojot preparātu ilgāk pirms pārošanās (9 nedēļas), kas ļāva atlabt no sākotnējās rimonabanta ietekmes, nelabvēlīgu ietekmi uz auglību vai pārošanās cikliskumu nenovēroja. Attiecībā uz reproduktīviem raksturlielumiem, lietojot 30 mg/kg, salīdzinot ārstētos dzīvniekus un kontroles grupas dzīvniekus, atšķirību nenovēroja, bet lietojot 60 mg/kg, iedarbību novēroja (samazināts dzelteno ķermeņu, kopējo implantāciju un izdzīvojušo augļu skaits).

Atsevišķas anomālijas (anencefāliju, mikroftalmiju, paplašinātus smadzeņu vēderiņus un omfalocēli) novēroja trušiem embrija/augļa toksicitātes pētījumos, lietojot devas, kas izraisa līdzīgu iedarbību kā klīniskos apstākļos. Lai gan, lietojot šīs devas, novēroja toksisku ietekmi uz mātīti, saistību ar terapiju nevar izslēgt. Žurkām ar terapiju saistītas anomālijas nenovēroja.

Rimonabanta ietekmi uz attīstību pirms un pēc dzimšanas novērtēja žurkām, lietojot devas līdz 10 mg/kg dienā. Novēroja ar terapiju saistītu mazuļu mirstības pieaugumu zīdīšanas periodā. Palielinātā mazuļu mirstība varētu būt saistīta ar mātītes nespēju zīdīt mazuli vai rimonabanta uzņemšanu ar pienu un/vai zīšanas refleksa nomākumu, par kuru ziņots literatūrā, ka tas novērots jaundzimušām pelēm, pārvadot endokanabinoīdu signālus caur CB1 receptoriem. Literatūrā publicēti ziņojumi, ka gan grauzējiem, gan cilvēkiem CB1 telpiskā izkliede un blīvums galvas smadzenēs attīstības laikā mainās. Šī fakta iespējamā nozīme CB1 antagonista lietošanas gadījumā nav zināma. Pirms un pēc dzimšanas attīstības pētījumā žurkām pakļaušana rimonabanta ietekmei dzemdē un ar mātītes pienu neietekmēja mācīšanos vai atmiņu, bet mazuļiem novēroja nelabvēlīgu rimonabanta ietekmi uz motorisko aktivitāti un atbildreakciju uz izbiedēšanu ar skaņu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
kukurūzas ciete,
laktozes monohidrāts,
povidons K 30 (E1201),
kroskarmelozes nātrija sāls (E468),
nātrija laurilsulfāts (E487),
mikrokristāliska celuloze (E460),
magnija stearāts.

Tabletes apvalks:
laktozes monohidrāts,
hipromeloze 15 mPa.s (E464),
titāna dioksīds (E171),
makrogols 3000.

Tabletes spīdums:
karnaubas vasks (E903)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH-alumīnija blisteri pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 un 98 apvalkotām tabletēm.
70 x 1 apvalkotās tabletes PVH-alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Necaurspīdīgas, baltas ABPE pudeles pa 28, 98 un 500 apvalkotām tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

sanofi-aventis.
174 Avenue de France
F-75013 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/06/344/001-011

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2006. gada 19. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>