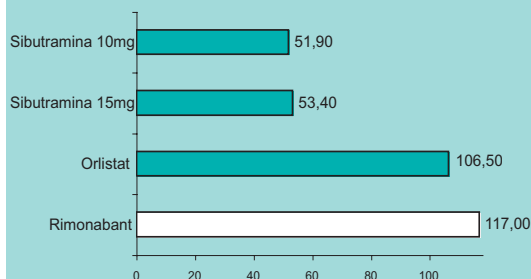


# RIMONABANT

- ✓ Rimonabant es un fármaco para el tratamiento de la obesidad con un nuevo mecanismo de acción.
- ✓ En un período máximo de 2 años, con dieta y ejercicio, produjo una pérdida de peso superior a placebo de entre 4 y 5 kg en pacientes obesos o con sobrepeso con otros factores de riesgo (dislipémicos o diabéticos tipo 2). La mayoría de la pérdida de peso ocurrió durante el primer año y solo se mantuvo con la continuación del tratamiento. Los pacientes que tras el primer año abandonaron el tratamiento recuperaron el peso durante el segundo año.
- ✓ Se obtuvieron mejoras frente a placebo en el perímetro de cintura, c-HDL y triglicéridos y en la HbA1c en los pacientes diabéticos tipo 2.
- ✓ No existen ensayos comparativos con orlistat y sibutramina, ni se dispone de datos sobre morbilidad cardiovascular de rimonabant.
- ✓ Los principales problemas de seguridad son de tipo psiquiátrico, por lo que está contraindicado su uso en pacientes con patología depresiva.

## Coste mensual del tratamiento (€)



## Presentación

### ▲ Acomplia®

20 mg 28 comprimidos recubiertos (109,28 €)

Dispensación con receta médica (excluida oferta Seguridad Social)

Comercializado en marzo 2008. Suspensión cautelar de comercialización 23/10/2008.

Evaluado en abril 2008

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Rimonabant se une a los fármacos para la obesidad, mostrando un incremento en la frecuencia de trastornos psiquiátricos y/o depresivos; y pendiente de demostrar su utilidad en la reducción de la morbilidad cardiovascular

## INDICACIONES<sup>1</sup>

Tratamiento adyuvante de la dieta y el ejercicio, de pacientes adultos obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), o con sobrepeso (IMC  $>$  27 kg/m<sup>2</sup>) con factores de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 (DM2) o dislipemia.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1. El sistema endocannabinoide está presente en el cerebro y tejidos periféricos y afecta al equilibrio energético, al metabolismo de la glucosa y lipídico y al peso corporal.

## POSOLOGÍA<sup>1</sup>

En adultos, la dosis recomendada es de 20 mg al día, tomado antes del desayuno. El tratamiento debe acompañarse de una dieta hipocalórica.

## EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado cuatro ensayos clínicos (**RIO**: Rimonabant In Obesity) que presentaron el mismo diseño aplicado a diferentes grupos de pacientes obesos o con sobrepeso con factores de riesgo asociados: RIO-North America<sup>4</sup>, RIO-Europe<sup>5,6</sup>, ambos de dos años de duración, RIO-Lipids<sup>7</sup> (pacientes con dislipemia) y RIO-Diabetes<sup>8</sup> (pacientes con DM2), de un año.

Su objetivo era valorar la eficacia y seguridad de rimonabant 20 mg (R20) y rimonabant 5 mg frente a placebo, junto a una dieta hipocalórica y ejercicio físico, en unos 6.600 pacientes.

Al final del primer año, la pérdida media de peso corporal fue significativamente superior en los pacientes tratados con rimonabant 20 mg (pérdida de peso con R20 en relación a placebo de 4,7 kg; IC95%:4,1 a 5,3)<sup>12</sup>.

En el RIO-North America, al final del segundo año, los pacientes que continuaron con rimonabant mantuvieron la pérdida de peso conseguida durante el primer año, pero los que cambiaron a placebo recuperaron progresivamente su peso inicial. Lo mismo ocurrió con el perímetro de cintura.

Las variables secundarias que mejoraron de forma significativa fueron: perímetro de cintura, c-HDL, triglicéridos y prevalencia de síndrome metabólico (NCEP-Atp III); también HbA1c en RIO-Diabetes. Sin embargo, no se modificaron los valores de c-LDL, colesterol total o de presión arterial.

El porcentaje de pacientes que completó un año de tratamiento varió entre el 52,5% y 66,1%.

Existe otro ensayo (**STRADIVARIUS**)<sup>10</sup> realizado en pacientes con obesidad abdominal, síndrome metabólico y

obstrucción coronaria, de 18 meses, que estudió el efecto de rimonabant en la progresión de la enfermedad coronaria en función del cambio en el volumen de la placa de ateroma, en el que no se mostraron diferencias significativas entre los grupos (aumento de 0,25% con R20 y de 0,51% con placebo;  $p=0,22$ ).

Se ha realizado otro ensayo en pacientes obesos con DM2 ( $n=278$ ) sin tratamiento antidiabético para evaluar el control glucémico de R20 frente a placebo durante 6 meses (**SERENADE**)<sup>1,9</sup>. El cambio en la HbA1c fue de -0,8% con R20 y -0,3% con placebo (diferencia -0,51%; IC95%: -0,78% a -0,24%,  $p<0,001$ ). La diferencia en la media de cambio de peso corporal entre los grupos fue de 3,8 kg (IC95%: -5,0 a -2,6;  $p<0,001$ ).

## SEGURIDAD

El porcentaje de abandono del tratamiento por **reacciones adversas** fue del 15,7% con rimonabant y de 7,2% con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la suspensión fueron: náuseas, alteraciones del humor con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareo<sup>1</sup>.

Un metaanálisis de los estudios RIO muestra que el rimonabant aumenta el riesgo de los trastornos de tipo psiquiátrico<sup>12</sup>. Tras un año de seguimiento, los pacientes tratados con rimonabant tuvieron 2,5 más probabilidades de interrumpir el tratamiento por trastornos depresivos que los que tomaban placebo (3% vs 1,4%; OR 2,5; IC95%: 1,2 a 5,1; NNH=49). El riesgo de abandonar el tratamiento por ansiedad también se vio incrementado (1% vs 0,3%; OR 3,0; IC95%: 1,1 a 8,4; NNH=166). Estos hallazgos son especialmente importantes porque los trastornos psiquiátricos eran un criterio de exclusión de los ensayos clínicos.

La FDA publicó un informe<sup>13</sup> sobre la seguridad de rimonabant en base a estos mismos ensayos que muestra que el 26% de los pacientes con R20 experimentó un trastorno psiquiátrico frente a un 14% de los tratados con placebo (RR 1,9; IC95%: 1,5 a 2,3). Con datos de los ensayos en fase II y III, se identificó un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con el suicidio en los pacientes en tratamien-

to con R20 comparado con placebo (OR 2,0; IC95%: 1,2 a 3,4). Estos datos de seguridad determinaron el rechazo de la autorización del fármaco en EEUU, mientras que en Europa se ha contraindicado en pacientes con depresión y/o en tratamiento con antidepresivos.

En el ensayo STRADIVARIUS<sup>10</sup>, en el que no se excluyeron los pacientes con historia de trastornos psiquiátricos, se observó una elevada proporción de efectos adversos psiquiátricos, principalmente depresión y ansiedad, con rimonabant (43,4% vs 28,4%,  $p<0,001$ ). Los efectos adversos psiquiátricos graves (depresión mayor, ideaciones suicidas e intentos de suicidio) aparecieron en el 4,7% de los pacientes tratados con el fármaco (3,8% con placebo,  $p=0,52$ ).

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Depresión mayor y/o tratamiento anti-depresivo en el momento actual.

Lactancia.

### Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

Depresión o problemas psiquiátricos: No debe utilizarse en pacientes con ideación suicida en el momento actual y/o historia de ideación suicida y trastorno depresivo.

Epilepsia: No se ha estudiado.

Enfermedad cardiovascular: Se excluyeron los pacientes que sufrieron un acontecimiento cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, ictus).

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Rimonabant a dosis de 20 mg ha conseguido pérdidas de peso modestas respecto a placebo en un año (4,7 kg; IC95%: 4,1 a 5,3)<sup>14</sup>, algo superiores a orlistat (2,9 kg; IC95%: 2,5 a 3,2)<sup>14</sup> y similares a sibutramina (4,2 kg; IC95%: 3,6 a 4,7)<sup>14</sup>, sin embargo no existen ensayos comparativos. La reducción del 10% del peso respecto al valor basal (considerado por la Agencia Europea del Medicamento –EMA– como criterio de eficacia válido para los tratamientos de la obesidad) se consigue en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con los tres fármacos después de un año: 19% con rimonabant, 18% con sibutramina y 12% con orlistat<sup>14</sup>.

Tras dos años de tratamiento la mayoría de la pérdida de peso con rimonabant se consiguió en los primeros 9 meses, con una estabilización pos-

terior en el peso. Los pacientes que durante el segundo año no tomaron el fármaco recuperaron su peso inicial.

Rimonabant se asoció a mejoras significativas en otros parámetros metabólicos como perímetro de cintura, c-HDL y triglicéridos, sin efectos significativos sobre colesterol total o c-LDL. Por otro lado, en el ensayo STRADIVARIUS no se consiguieron los resultados esperados en la progresión de la enfermedad coronaria, por ello son necesarios más estudios que demuestren una reducción en eventos cardiovasculares. En pacientes diabéticos rimonabant consiguió un modesto efecto favorable sobre la HbA1c, pero la relevancia clínica no se ha demostrado frente a un comparador activo, y es difícil determinar si la magnitud del efecto es independiente del conseguido por la pérdida de peso<sup>3</sup>.

En los ensayos se incide en la mejora de la prevalencia del síndrome metabólico, sin embargo, la EMA no acepta éste en la actualidad como una entidad nosológica susceptible de tratamiento<sup>2</sup>, por lo que no autorizó la indicación de rimonabant en el manejo del síndrome metabólico.

Se han observado efectos adversos psiquiátricos, incluyendo depresión y ansiedad. Esto adquiere importancia ya que en los ensayos principales se excluyeron los pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión graves, por lo que el rimonabant se ha contraindicado en estos pacientes. El perfil de efectos adversos de los otros dos fármacos es diferente, siendo principalmente de tipo gastrointestinal para orlistat y vascular (hipertensión) para sibutramina<sup>14</sup>.

No hay datos de más de dos años, importante teniendo en cuenta que el tratamiento de la obesidad suele ser a largo plazo. Tampoco se dispone de ensayos en los que se valore el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular en personas obesas, aunque con este objetivo, se ha puesto en marcha el estudio CRESCENDO.

## BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el **Informe de Evaluación de Rimonabant**: [www.aragon.es](http://www.aragon.es) (Departamento/Dpto. Salud y Consumo/Servicio Aragonés de Salud/Información al profesional/Publicaciones/Información medicamentos).

**Comité de Redacción:** Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.<sup>ª</sup> José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M.<sup>ª</sup> Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, Daniel Escrivano, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantazazu García, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.<sup>ª</sup> Jesús Lallana, M.<sup>ª</sup> Belén Pina, M.<sup>ª</sup> Ángeles Roca, Javier Valdepérez.



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [informedicamento@aragon.es](mailto:informedicamento@aragon.es).
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.